

Sommaire

Etat de la question - <i>Chapitre Introductif</i>	9
Stress physique, psychosocial et nociceptif : <i>Rappels physiologiques et État de la question dans les schizophrénies et l'autisme</i>	10
Introduction : Le stress, outil d'étude et processus étiopathogénique ?	11
1. L'hypothèse de vulnérabilité au stress dans les schizophrénies	14
1.1. Vulnérabilité : Historique et données actuelles	15
1.2. Définition des schizophrénies à début précoce (SDP) - Les études de sujets à risques	23
1.2.1. Quels sont les marqueurs connus du risque de schizophrénie ?	25
2. Rappels sur l'autisme	29
3. Liens entre autisme et schizophrénies. Définitions	31
3.1. Les développements historiques du concept de schizophrénie, schizophrénie infantile et schizophrénie à début précoce	31
Les premières descriptions	31
Les premières distinctions	32
3.2. Place de l'autisme infantile, et des autres TED, dans les schizophrénies	35
3.2.1. Un lien ou des liens entre autisme, TED et Schizophrénies ?	36
3.2.1.1. Etudes sur des populations de patients schizophrènes recherchant des antécédents autistiques	36
3.2.1.2. Etudes sur des populations d'autistes	37
3.2.1.3. Etude sur des populations présentant un TED	38
4. L'alexithymie dans les schizophrénies et l'autisme	39
Stress Physique et Psychosocial	43
1. Les mécanismes physiologiques du stress	43
1.2. Les tests de base de l'axe HPA	44
1.3. HPA et Stress	45
2. Les perturbations de l'axe HPA dans les schizophrénies	47
2.1. Fonctions basales	47
2.2. Études du stress	48
2.2.1. Stress métaboliques	48
2.2.2. Stress physique seul ou associé à un stress psychosocial	49
3. Les perturbations de l'axe HPA dans l'autisme	50
3.1. Fonctions basales	52
3.2. Test de stress	54
Stress Nociceptif	55
1. Les mécanismes du stress nociceptifs – R III.	55
1.1. Les voies nociceptives	55
1.1.1. Détection et transmission des stimuli douloureux	56
1.1.2.. Médiateurs périphériques de la nociception	58
1.1.3. Mécanismes spinaux et systèmes de transmission	58
1.1.4. Mécanismes supraspinaux	60
1.2. La réponse motrice et le RIII	61
1.2.1. Quel sont les facteurs connus modulant la réponse au RIII?	63
1.2.1.1. Stress et anxiété	63
1.2.1.2. Troubles attentionnels	64
1.2.1.3. Hypnose	65

1.2.1.4. Neurotransmetteurs et modulation pharmacologiques	66
2. Schizophrénies et stress nociceptif	71
2.1. Travaux cliniques.....	72
2.2. Travaux expérimentaux	75
3. Autisme et stress nociceptif	83
Hypothèses et Objectifs	84
Hypothèses.....	85
Objectifs.....	85
Méthodologie	86
Étude sur le stress psychosocial et physique	87
1- Population.....	87
2. Évaluation cliniques.....	89
2.1. Évaluation phénotypique de la schizophrénie	89
2.1.1. Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS).....	89
2.1.2. Scale for the Assessment of Positive Symptoms (SAPS).....	90
2.1.3. Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS).....	90
2.2 Evaluation du fonctionnement intellectuel des patients schizophrènes.....	91
2.2.1. Wechsler Intelligence Scale for Children-Revised (WISC-R)	91
2.3. Évaluation clinique globale et des symptômes dépressifs	92
2.3.1. Child-Global Assessment Scale (C-GAS)	92
2.3.2. Clinical Global Impression (CGI).....	93
2.3.3. Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI).....	93
2.4. Évaluation des troubles de l'humeur et des émotions.....	94
2.4.1. Montgomery and Asberg Depression Rating Scale (MADRS).....	94
2.4.2. Toronto Alexithymia Scale (TAS 20).....	95
2.4.3. Questionnaire d' Anxiété Trait de Spielberger (STAI)	96
3- Les dosages biologiques	97
3.1. Dosage du cortisol	97
3.1.1. Cycle du cortisol salivaire.....	97
3.1.2. Ligne de base du cortisol salivaire et étude de la réponse au stress	98
3.1.3. Cortisol urinaire	98
4. Description des situations de stress	99
4.1. Épreuve de stress psychosocial.....	99
4.2 Épreuve de stress physique	99
5. Protocole expérimental	99
6. Analyses statistiques	104
Étude du stress nociceptif	106
1. Population	106
2. Protocole expérimental	109
2.1. Situation 1 : Étude de la réponse nociceptive (réflexe nociceptif RIII).....	109
2.2. Situation 2 : Test à la Capsaïcine (substance P.).	110
2.3. Situation 3 : Etude du Système Nerveux Périphérique (EMG)	111
3. Évaluations cliniques	111
3.1. Évaluation des troubles schizophréniques	112
3.2. Évaluation des troubles autistiques.....	112
3.2.1. Autism Diagnostic Interview-Revised (ADI-R).....	112
3.2.2. Autism Diagnostic Observation Schedule-Generic (ADOS-G)	114
3.3. Evaluation du fonctionnement intellectuel des patients autistes	115
3.3.1. Le Kaufman-ABC (K-ABC).....	115
3.3.2. Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS-R).....	116

3.4. Echelles Visuo-Analogiques (EVA).....	116
3.5. Évaluation de la réponse comportementale à la douleur	116
4. Déroulement du protocole expérimental.....	118
4.1. Déroulement de l'épreuve nociceptive (Situation 1)	119
4.2. Déroulement du test à la Capsaïcine et de l'EMG (Situations 2 et 3)	120
6. Analyses statistiques	121
RESULTATS	125
Résultats de l'étude du stress psychosocial et du stress physique	126
I. Caractéristiques des populations étudiées	126
I.1. Etude Globale (patients Schizophrènes à Début Précoce (SDP) n=16, Témoins n= 21).....	126
I.2. Etude 1 : Données du protocole même jour (SDP n=8, Témoins n=8).....	130
I.3. Etude 2 : Données du protocole jour +1 (Schizophrènes n=8, Témoins n=13)	131
II. Etude du cycle du cortisol salivaire et de la ligne de base	134
II.1. Etude Globale (SDP n=16, Témoins n= 21)	134
II.2. Etude 1 : Données du protocole même jour (SDP n=8, Témoins n=8)	136
II.3. Etude 2 : Données du protocole jour +1 (SDP n=8, Témoins n=13).....	137
III. Etude 1 : Epreuves matin et après-midi, le même jour.....	140
III.1. Analyses descriptives.....	140
III.1.1. Taux de cortisol salivaire	140
III.1.2. Statut de répondeur	140
III.1.3. Fréquences cardiaques	141
III.2. Analyses statistiques	142
III.2.1. Etude des réponses du cortisol salivaire et du rythme cardiaque durant les deux types d'épreuve de stress comparant témoins et patients schizophrènes	142
III.2.1.1. Comparaison intergroupe (schizophrènes vs témoins).....	142
1.2.1.4.1. Cortisol salivaire : Epreuve de stress psychosocial	142
1.2.1.4.2. Cortisol Salivaire : Epreuve de stress physique.....	143
1.2.1.4.3. Fréquence cardiaque : Epreuve de stress psychosocial	144
1.2.1.4.4. Fréquence cardiaque : Epreuve de stress physique.....	144
III.2.1.2. Comparaison test-retest (matin vs après-midi)	144
1.2.1.4.5. Cortisol salivaire : Epreuve de stress psychosocial	144
1.2.1.4.6. Cortisol salivaire : Epreuve de stress physique	144
1.2.1.4.7. Fréquence cardiaque : Epreuve de stress psychosocial	144
1.2.1.4.8. Fréquence cardiaque : Epreuve de stress physique.....	145
III.2.1.3. Etude de l'effet d'arrivée à l'hôpital.....	145
1.2.1.4.9. Epreuve psychosociale.....	145
1.2.1.4.10. Epreuve physique.....	145
IV. Etude 2 : Epreuves après-midi et matin, jour+1.	147
IV.1. Analyses descriptives	147
IV.1.1. Taux de cortisol salivaire.....	147
IV.1.2. Statut de répondeur	147
IV.1.3. Fréquences cardiaques	148
IV.2. Analyses statistiques.....	149
IV.2.1. Etude des réponses du cortisol salivaire et du rythme cardiaque durant les deux types d'épreuve de stress comparant témoins et patients schizophrènes	149
IV.2.1.1. Comparaison intergroupe (schizophrènes vs témoins).....	149

1.2.1.4.11.	Cortisol salivaire : Epreuve de stress psychosocial	149
1.2.1.4.12.	Cortisol Salivaire : Epreuve de stress physique.....	150
1.2.1.4.13.	Fréquence cardiaque : Epreuve de stress psychosocial	150
1.2.1.4.14.	Fréquence cardiaque : Epreuve de stress physique.....	150
IV.2.1.2.	Comparaison test-retest (après-midi vs matin).....	150
1.2.1.4.15.	Cortisol salivaire : Epreuve de stress psychosocial	150
1.2.1.4.16.	Cortisol salivaire : Epreuve de stress physique	151
1.2.1.4.17.	Fréquence cardiaque : Epreuve de stress psychosocial	151
1.2.1.4.18.	Fréquence cardiaque : Epreuve de stress physique.....	151
IV.2.1.3.	Etude de l'effet d'arrivée à l'hôpital.....	151
1.2.1.4.19.	Epreuve psychosociale.....	151
1.2.1.4.20.	Epreuve physique.....	151
V.	Comparaison des résultats Etude 1 vs Etude 2.....	153
V.1.	Comparaison de la réponse du cortisol salivaire des témoins sains.....	153
V.2.	Comparaison de la réponse du cortisol salivaire des patients schizophrènes	153
Résultats de l'étude sur le stress nociceptif		155
I.	Caractéristiques des populations étudiées	155
II.	L'analyse qualitative des échelles comportementales de réactivité à la douleur (Pre-Linguistic Behavioural Pain reactivity Scale : PL-BPRS).....	157
III.	Seuil Réflexe (RIII) et Seuil de Perception de la douleur.....	161
IV.	Réponse du Rythme Cardiaque (RC), de la Fréquence Respiratoire (FR) et du Psychogalvanique (PG) en condition de Base et aux différentes stimulations électriques à 2mA, 5mA et RIII (BS).	164
IV.1.	Réponse du Rythme Cardiaque (RC) en situation de base et aux différentes stimulations électriques (BS).	167
IV.2.	Réponse de la Fréquence Respiratoire (FR) en situation de base et aux différentes stimulations électriques (BS).	168
IV.3.	Réponse du Psychogalvanique (PG) en situation de base et aux différentes stimulations électriques (BS)	168
V.	Effet de l'annonce sur le Rythme Cardiaque (RC), la Fréquence Respiratoire (FR) et le Psychogalvanique (PG) avant les différentes stimulations électriques à 2mA, 5mA et RIII (BS).	169
V.1.	Effet de l'annonce sur le Rythme Cardiaque (RC) avant les différentes stimulations électriques à 2mA, 5mA et RIII (BS).....	171
V.2.	Effet de l'annonce sur la Fréquence Respiratoire (FR) avant les différentes stimulations électriques à 2mA, 5mA et RIII (BS).....	171
V.3.	Effet de l'annonce sur le Psychogalvanique (PG) avant les différentes stimulations électriques à 2mA, 5mA et RIII (BS).....	172
VI.	Résultats du Test à la Capsaïcine	172
VII.	Résultats de l'Electromyogramme (EMG).....	173
DISCUSSIONS et CONCLUSION		174
I.	Résultats principaux concernant l'étude du cortisol salivaire	175
Discussion		176
A.	L'horaire du matin	179
B.	L'aspect de nouveauté	181
C.	La dimension psychosociale	182
II.	Résultats principaux concernant l'étude stress nociceptif	184
II. 1.	Résultats généraux	184
	Autistes et patients SDP à début précoce ont ils une analgésie endogène ?	185
II.2.	Résultats principaux détaillés pour les sujets SDP :	187

Discussion des résultats pour les patients SDP.....	187
II.3. Résultats principaux détaillés pour les sujets autistes :.....	191
Discussion des résultats pour les patients autistes.....	192
Eprouver ou être prévenu : quelle différence pour les patients autistes ?.....	195
Hypothèses sur les mécanismes en causes.....	197
Conclusions générales.....	200
Annexe 1 : Protocole d'habitation des enfants autistes	203
Annexe 2 : Echelles BPRS, SANS et SAPS.....	204
Annexe 3 : Echelle CGI.....	208
Annexe 4 : Echelle EGF	209
Annexe 5 : Echelle MADRS.....	210
Références.....	211

Etat de la question - *Chapitre Introductif*

Rapport-Gratuit.com

**Stress physique, psychosocial et nociceptif : *Rappels physiologiques et
État de la question dans les schizophrénies et l'autisme***

Introduction : Le stress, outil d'étude et processus étiopathogénique ?

Au plan épistémologique et historique, le stress est en lien étroit avec la notion d'équilibre ou plus exactement celle de la rupture d'équilibre, la célèbre dyscrasie pythagoricienne. Plus tard, Claude Bernard (1813-1878) va poser les bases du phénomène d'homéostasie¹ qui postule que les mécanismes vitaux tendent vers un but unique qui est celui de maintenir l'unité des conditions de vie dans le milieu intérieur : *« la constance et la stabilité de l'environnement interne sont les conditions sans lesquelles la vie ne peut être libre et indépendante »*.

Le mot stress lui-même, qui vient du latin *stringere* qui signifie « rendre raide, serrer, presser », était initialement utilisé en anglais dans le domaine de la mécanique. Il avait le sens de « force, poids, tension ou effort ». En 1963, Hans Selye (1907-1982) introduit ce terme en médecine comme étant en lien avec : *« des tensions faibles ou fortes, éprouvées depuis toujours, et déclenchées par des événements futurs désagréables ou agréables »*² et il décrit le Syndrome Général d'Adaptation (Selye, 1936). Pour Hans Selye, le stress est le résultat non spécifique d'une exigence sur le corps, ou l'esprit (Szabo et Glavin, 1990). Les années 70 vont faire émerger les aspects multifactoriels (de la génétique à l'environnement) qui conduisent à la maladie. Va apparaître aussi la notion de vulnérabilité qui va permettre de replacer l'effet des stimuli physiques ou psychosociaux dans des processus non linéaires à travers des mécanismes de feed-back et autres filtres qu'ils soient positifs ou négatifs. Les progrès en neuroendocrinologie (les découvertes de la CRF et de l'axe HPA datent des années 80) ou dans la connaissance des cognitions, y compris dans leurs composantes sociales, vont donner au stress la place qu'il occupe aujourd'hui (Le Moal, 2007). Une place centrale comme processus multi-déterminé, à la fois outil d'étude et mécanisme étiopathogénique.

Le stress psychosocial, physique et nociceptif va donc être le fil rouge de notre travail. La réactivité au stress, qu'elle soit psychologique ou physiologique, est pour nous un moyen d'étude et de compréhension des troubles psychopathologiques comme dans

¹ Le terme d'homéostasie sera, en fait, formellement utilisé pour la première fois par Walter Cannon (1846-1945)

² Selye, H. 1956. The stress of life. McGraw Hill, New York.

l'autisme et les schizophrénies à début précoce mais c'est aussi un mode d'accès aux mécanismes étiopathogéniques.

Si l'on se situe au plan clinique, la plainte pour stress, celle du trouble anxieux est l'une des dimensions les plus courantes, y compris durant l'enfance et l'adolescence. Les études épidémiologiques sur les troubles anxieux dans leur ensemble montrent une prévalence élevée, d'un peu moins de 9 % pour les préadolescents (7-12 ans : 8,7 %) comme pour les adolescents (13-18 ans : 8,9 %), faisant de l'anxiété l'un des troubles psychiatriques les plus fréquents dans cette population.

Au plan étiopathogénique ou processuel, le stress est impliqué à la fois dans l'autisme et les schizophrénies comme facteur de décompensation et de rechute.

Notre travail va donc prendre pour cadre le stress comme stimulus en essayant de déterminer les processus qu'il induit dans le cadre de deux pathologies mentales parmi les plus sévères et les plus invalidantes que sont l'autisme infantile et les schizophrénies à début précoces (avant 18 ans).

Après avoir fait quelques rappels sur l'autisme infantile et défini plus précisément les schizophrénies à début précoce (SDP), nous ferons le point sur le rôle connu du stress psychosocial, physique et nociceptif. D'une façon plus spécifique, la littérature scientifique sur les liens entre autisme et schizophrénies, qui font ces dernières années l'objet de recherches abondantes et en constante augmentation, sera analysée ainsi que la question mal connue de la réactivité à la douleur dans les schizophrénies.

Notre travail de recherche s'est intéressé à deux populations : d'une part des patients autistes et d'autre part des patients schizophrènes à début précoce.

Le protocole expérimental est mis en œuvre en deux parties :

1. Une étude de la réactivité au stress chez 16 patients SDP comparés à 16 témoins sujets contrôles appariés par l'âge et le sexe. Chaque sujet a été placé dans des conditions de stress psychosocial (trac lors d'une présentation) et de stress physique (vélo d'appartement). Nous avons mesuré la réactivité biologique au stress, par l'intermédiaire du cortisol salivaire, et la réactivité comportementale ainsi que la réactivité neurovégétative.
2. Une étude de la réactivité au stress nociceptif chez 10 patients SDP, 20 patients autistes, comparés à 22 sujets contrôles sains appariés par l'âge et le sexe. Les épreuves consistaient en une mesure électrophysiologique du seuil de douleur corrélée au seuil du réflexe RIII associé à des mesures du système nerveux

végétatif (SNV) (rythme cardiaque, fréquence respiratoire) et réflexe psychogalvanique). Comme dans la première partie, des échelles d'autoévaluations ont été utilisées pour évaluer la réactivité au stress associé à une grille d'évaluation de la réactivité comportementale à la douleur.

La discussion des résultats nous amènera à aborder des hypothèses psychopathologiques, biologique et psychophysique ...

1. L'hypothèse de vulnérabilité au stress dans les schizophrénies

Le stress a pris depuis quelques années une dimension étiopathogénique pour les troubles schizophréniques dans le cadre de l'hypothèse de vulnérabilité au stress. L'implication du stress dans le début, voire la rechute et l'évolution, de la pathologie est assez bien établie. Par contre, les mécanismes sous-jacents, entre modèles cognitifs, psychologique et hypothèse neurodéveloppementale, sont encore en discussion. L'importance de cette hypothèse, en particulier en ce qui concerne les différents aspects du stress, nous conduit à nous y intéresser.

La notion de vulnérabilité aux pathologies psychiatriques n'est pas nouvelle. En 1978, le congrès de l'Association Internationale de Psychiatrie de l'Enfant et de l'Adolescent et Professions Associées (IACAPAP) avait déjà choisi pour thème « l'enfant vulnérable » (Anthony et al., 1978) pour mettre en évidence la pertinence et l'intérêt de cette question dans tous les champs de notre discipline et mettre l'accent sur la prévention. Cependant, depuis une dizaine d'années, la notion de vulnérabilité a pris insidieusement l'allure d'un véritable modèle de compréhension des troubles dans le cadre d'une théorie neurodéveloppementale liée aux récents progrès dans le champ des neurosciences. Parmi les diverses pathologies psychiatriques étudiées sous l'angle de la vulnérabilité, nous avons choisi de nous centrer sur les schizophrénies à début précoce. Une abondante littérature scientifique est consacrée à la vulnérabilité et à l'hypothèse neurodéveloppementale et nous allons en proposer un résumé succinct.

1.1. Vulnérabilité : Historique et données actuelles

Le terme vulnérabilité, du latin *vulnus vulneris*, signifie blessure et désigne communément la *possibilité* d'être atteint par un mal ou une affection. Cette notion d'apparence vague a pris depuis quelques années la dimension d'un Modèle. L'introduction de la notion de vulnérabilité en médecine est un apport de la génétique. En effet, dans le vocabulaire médical classique, on retrouve le concept de vulnérabilité à travers les notions de terrain et de diathèse. Le terrain est constitué par l'environnement endogène et exogène du sujet. La diathèse, quant à elle, est définie comme la tendance constitutionnelle à répondre à diverses stimulations par des réactions anormalement violentes, voire franchement pathologiques. La diathèse est l'extériorisation phénotypique d'un génotype anormal caractérisé par une prédisposition à contracter certaines maladies. La notion de vulnérabilité implique qu'il existe des sujets porteurs de dérèglements de leur fonctionnement métabolique, psychique, génétique ou autres qui sont susceptibles d'exprimer une maladie.

Ces sujets à risques sont dits « vulnérables ».

La notion de vulnérabilité tient depuis longtemps une place importante dans les schizophrénies.

Dès le début du XIX^{ème} siècle, B. Morel évoque l'hypothèse d'une démence et de rupture d'équilibre liée à la dégénérescence. Morel sera d'ailleurs le premier à utiliser le terme de démence précoce. Cette rupture permettrait le développement d'un délire pour lequel il existerait une sorte d'aptitude. E. Bleuler en 1911 (Bleuler, 1964; Bleuler et Dover, 1911) met en avant la dislocation (*spaltung*) de la pensée qui n'implique pas une altération intellectuelle. Il introduit le terme schizophrénie (néologisme formé à partir de *skhizein* : fendre, en grec ancien). Il postule l'existence d'un trouble central (l'affaiblissement des processus associatifs et de la logique) dont découle toute la symptomatologie de la schizophrénie. Kretschmer, quant à lui, va décrire la personnalité schizoïde, qu'il définira comme un type de personnalité pathologique associant sur un mode mineur des symptômes que l'on retrouve dans les schizophrénies, à l'exception notable des délires. Il introduit alors la notion de schizothyme (où l'on retrouve le phénotype dit *leptosoma* au thorax plat et au corps maigre) qui peut en s'aggravant

devenir personnalité schizoïde. La séquence schizothyme, schizoïde puis schizophrénie est considérée comme possible mais non obligatoire. En 1907, E. Kraepelin regroupe différents cas cliniques d'une pathologie du sujet jeune évoluant obligatoirement vers une détérioration intellectuelle, qu'il appelle *Daementia Praecox* (Kraepelin, 1907). Cette conception est aujourd'hui reprise dans la théorie neurodéveloppementale de la schizophrénie qui considère la pathologie comme existante depuis toujours même si son expression clinique est tardive.

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

Dans les années 1950, Rado et son équipe travaillent sur le schizotype (personnalité de type anhédonique) dont la décompensation conduirait à la schizophrénie. L'évolution du schizotype se fait, soit par compensation vers une personnalité de type schizothymique, soit par décompensation vers une schizophrénie. C'est l'interaction d'un génotype particulier avec un environnement qui donne naissance au schizotype. L'expression d'une pathologie avérée va nécessiter que la rencontre avec un environnement défavorable conduise à une décompensation pathologique de la personnalité. Rencontre et décompensation n'étant pas nécessairement liées. Ce modèle sera complété, par Meehl en 1962, puis 1989 (Meehl, 2001), qui décrit un défaut d'intégration neuronale, qu'il suppose d'origine génétique, qu'il nomme *schizotaxie*. L'environnement provoque le passage au schizotype qui devient schizophrénie sous l'action du stress. La schizotaxie représente une étape supplémentaire par rapport aux travaux de Rado.

Les premiers modèles "modernes" apparaissent en 1977 avec les travaux de Zubin (Zubin et Spring, 1977). Son modèle fait appel aux notions de compétence et d'initiative. Lorsqu'un événement stressant se produit, l'organisme est dans un état de tension qui incite à l'initiative (force motrice de l'organisme), selon un modèle essai/erreur. La compétence combine les habiletés sociales ainsi que dans les stratégies intellectuelles de l'individu. La compétence, véritable équipement de l'organisme, oriente l'initiative et se développe grâce à la perception de la discordance entre l'état de stress et l'état antérieur. Ensuite c'est la capacité structurante biologique et/ou cognitive qui corrige cette discordance.

J. Zubin postule qu'il existe un seuil de vulnérabilité propre à chaque individu. Si l'événement stressant se situe en dessous, le sujet répond de manière adaptative. En revanche, lorsque l'événement se situe au-dessus de ce seuil de vulnérabilité, le sujet peut développer un épisode psychotique (figure 1). Cet épisode est par définition limité dans le temps et cesse dans deux situations : soit lorsque l'événement retombe en dessous du seuil de vulnérabilité, soit grâce à l'effort d'initiative. La vulnérabilité est donc un trait permanent mais évolutif, l'effort d'initiative est essentiellement réflexe, la compétence pour sa part ne l'est pas. De plus la compétence est indépendante de la vulnérabilité. Dans ce modèle, la schizophrénie n'est une maladie que par ses épisodes. Notons qu'il introduit aussi la notion de marqueurs de vulnérabilité qui se développera dans les travaux ultérieurs et va prendre une place centrale.

Ainsi, pour Zubin, il existe donc des individus hautement vulnérables aux schizophrénies, avec des capacités élevées à développer des épisodes psychotiques en réactions à des événements mineurs. A l'opposé, un individu faiblement vulnérable ne présentera un épisode psychotique que lors de circonstances exceptionnelles. Il s'agit donc d'un modèle seuil dépendant.

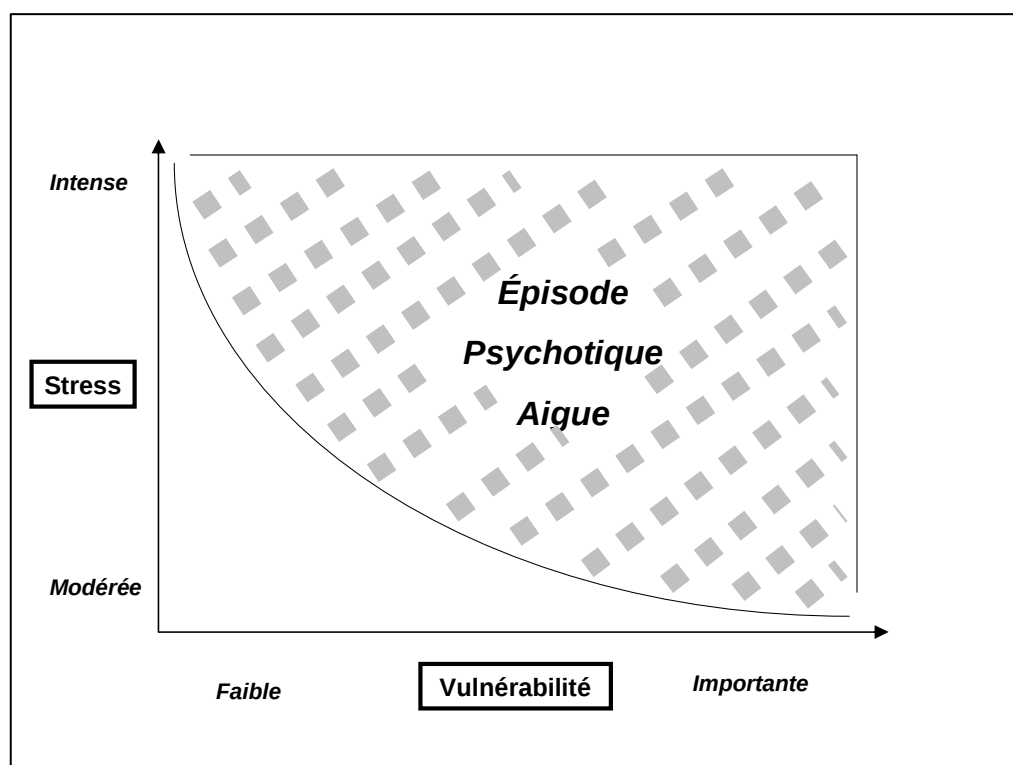


Figure 1:Modèle de vulnérabilité au stress seuil dépendant selon Zubin et Spring (1977)

Zubin a posé les bases de la théorie de la vulnérabilité, celles-ci sont complétées par d'autres auteurs. Parmi eux Ciompi est l'un des plus importants (Ciompi, 1980, 1980, 1988; Ciompi et Muller, 1976). Il propose un modèle de vulnérabilité en trois phases (Ciompi, 1989) :

1. La phase prémorbide va jusqu'au premier épisode. Elle implique la notion d'élaboration d'un terrain de vulnérabilité (influences génétiques, biologiques, somatiques, d'une part et psychosociales d'autre part), cette vulnérabilité réduisant les capacités d'initiative.
2. La deuxième phase se produit lorsqu'apparaît une déstabilisation de ce terrain vulnérable sous l'effet d'un stress biologique ou psychosocial (auquel le sujet réagit avec une capacité d'initiative plus faible). Le sujet entre alors dans un état psychotique sans retour à la normale (ce point différencie Ciompi et Zubin) et passe dans la troisième phase.
3. La troisième phase est celle de l'évolution à long terme.

Ciompi est également le coordonnateur d'une étude importante sur l'évolution des patients schizophrènes montrant une grande diversité des évolutions cliniques (Ciompi, 1980). L'impossibilité de dégager un nombre restreint d'évolutions types l'a convaincu qu'une telle diversité ne peut s'expliquer que par un modèle prenant en compte un nombre important de variables. Il va donc postuler l'existence de différents types et intensités de vulnérabilité, en mettant l'accent sur l'influence des modalités du processus psychotique ainsi que sur les facteurs biologiques, psychologiques ou thérapeutiques. Le modèle de Ciompi propose plus particulièrement une compréhension de la crise avec la notion de décompensation progressive. Les conséquences de la situation « stressante » vont évoluer en fonction de l'évènement et du sujet. La symptomatologie sera dans un premier temps peu spécifique, de l'ordre de la nervosité, de l'angoisse, de l'insécurité pour ensuite évoluer vers une déréalisation puis une dépersonnalisation et enfin, un délire et des hallucinations. Cela conduit à un véritable modèle de vulnérabilité au stress qui dépasse le cadre de la schizophrénie.

Le modèle de Nuechterlein (Nuechterlein et Dawson, 1984) élaboré dès 1984 et régulièrement amélioré depuis, donne une place centrale aux hypothèses de psychologie cognitive d'un filtrage défectueux de l'information chez les patients, reposant sur un

défaut de l'attention sélective. L'intérêt de cette approche est de permettre, sans l'exclure, l'intégration de données psychopathologiques, génétiques ou biologiques. Ce modèle intègre quatre composantes principales : (i) les marqueurs de vulnérabilité, (ii) le stress lié à l'environnement externe, (iii) l'existence d'états intermédiaires précédant un épisode psychotique et enfin, (iv) l'épisode psychotique lui-même. Les marqueurs de vulnérabilité sont donc de trois types: d'abord, cognitif, ensuite liés à l'hyperactivité du système nerveux autonome en réponse à des stimulations aversives et enfin, à la diminution des compétences sociales et à des difficultés dans les relations personnelles. C'est l'interaction de ces trois types de marqueurs qui précède la décompensation psychotique et produit l'état intermédiaire. Ces états intermédiaires sont donc perçus comme étant issus d'une cascade d'événements et de situations s'auto-renforçant. C'est sur une modélisation de ce type que sont basés les travaux de recherche sur les sujets à risques que nous détaillerons plus bas.

Les modèles allemands, moins connus, proposent une synthèse intéressante des données dites scientifiques et des connaissances psychopathologiques d'autant plus s'ils sont teintés, par filiation historique, de gestalt-théorie et de phénoménologie. Le modèle de Brenner (Brenner et al., 1987) apporte un éclairage intéressant en introduisant plusieurs notions fondamentales : celles des facteurs prédisposants et des facteurs déclenchants. Les facteurs prédisposants d'une part, abaissent le seuil de tolérance aux facteurs déclenchants et d'autre part, jouent par eux-mêmes un rôle pathoplastique au sein du tableau morbide. Ces facteurs prédisposants peuvent être des facteurs psychosociaux correspondant à des processus d'apprentissage déficients ou inadéquats mais aussi des facteurs somatiques. Ces facteurs sont à la fois génétiquement liés mais aussi en rapport étroit avec l'expérience et le développement psychoaffectif. Dans ce modèle les facteurs déclenchants sont, comme dans les autres modèles, liés au stress qu'il soit psychologique ou physique.

Depuis quelques années, les progrès de la génétique moléculaire ont permis, au delà (ou à cotés) des travaux sur les gènes et les séquences de l'ADN, le développement de modèles d'épigénétiques. Pendant des décennies, le travail des généticiens avait, en quelque sorte, consisté à concevoir la schizophrénie comme la résultante de séquence d'ADN prédisposante (gènes, allèles puis haplotypes) qui dans des circonstances environnementales hasardeuses pouvaient conduire à l'expression clinique de la pathologie. Le modèle neurodéveloppemental est à cet égard largement basé sur ce

mode de compréhension dont nous avons vu le caractère historiquement kraepelinien. Cependant, il apparaît que les chromosomes ne sont pas uniquement constitués de séquences d'ADN et qu'ils sont en quelques sortes « emballés » dans des complexes d'histones qui forment la structure nucléosomale de la chromatine. Cette structures intervient dans l'expression même des gènes (mais aussi directement sur l'ADN) en raison de ses bouleversements par méthylation, acétylation, phosphorylation, ubiquitination ou ribosylation de ces résidus amino-acides (Jenuwein et Allis, 2001). De plus, il semble qu'une partie seulement de ces modifications aux cours du temps puissent avoir un caractère d'héritabilité (Rakyan et al., 2001). Cette découverte fondamentale a pris le nom d'épigénétique et peut être appliquée avec grand intérêt aux schizophrénies. En effet un article récent d'Arthuras Petronis tente une application des données de l'épigénétique à l'évolution si particulière des schizophrénies (Petronis, 2004). La figure 3 illustre le phénomène.

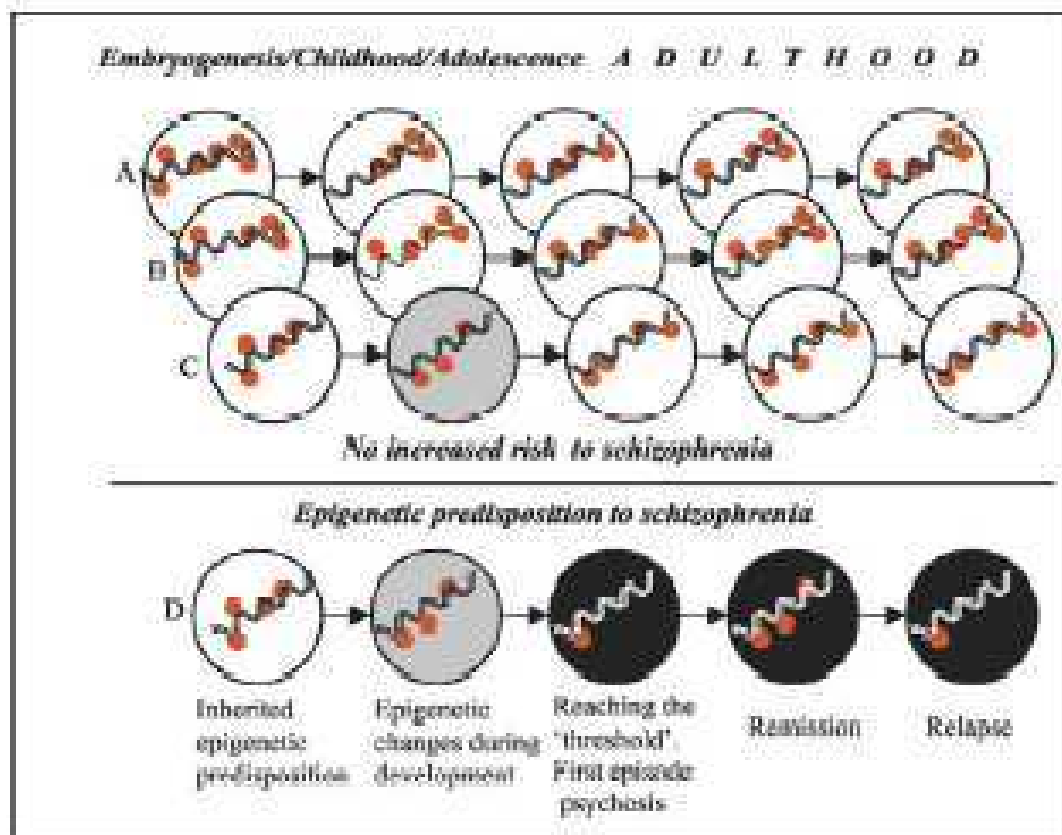


Figure 3. Epigenetic changes during development. Epigenetic status of a gene changes under the influence of various factors: cell differentiation, intra- and extracellular environment, age effects, and stochastic factors. Scenarios A, B, and C demonstrate normal epigenetic development of a hypothetical gene that potentially might predispose to schizophrenia (white circles: healthy individuals; gray circles: borderline psychological abnormalities). Scenario D illustrates how a pre-epimutation converts into a serious epigenetic problem, which results in psychosis (black circles). Note that despite an identical starting point, epigenetic developments in C and D were very different, as were clinical outcomes.

Ce phénomène d'épigénétique pourrait rendre compte du fait que les évolutions de la pathologie sont extrêmement variables ainsi que la variabilité familiale. Le caractère non-obligatoire de l'apparition de la maladie, l'évolution variable, les pics de fréquences durant des périodes de modifications endocriniennes ainsi que les cas de patients s'améliorant après plusieurs années d'évolution pourraient trouver là une explication séduisante. Il va de soit que le modèle « ADN » n'est pas en lui-même rendu

obsolète par cette théorie. L'épigénèse permet de compléter et de rendre plus pertinente encore l'idée que, ce qui compte le plus, c'est l'expression des gènes. Les travaux sur les protéomiques vont d'ailleurs dans ce sens. Au total, de l'aveu même des défenseurs de ce modèle, il existe assez peu d'arguments expérimentaux et cliniques en faveur de l'épigénétiques dans les schizophrénies mais il nous semblait utile de l'évoquer en raison de sa nouveauté et de son fort potentiel explicatif.

Ce rapide aperçu de la notion de vulnérabilité (pour revue, voir (Bonnot et Mazet, 2006)) qui met en évidence la notion de sujet à risques va nous permettre d'aborder les études se rapportant spécifiquement à cette population.

1.2. Définition des schizophrénies à début précoce (SDP) - Les études de sujets à risques

Les travaux longitudinaux de recherche clinique indiquent que les schizophrénies débutent majoritairement entre 15 et 25 ans (Loranger, 1990) mais qu'il existe des formes précoces rares et particulièrement sévères. Avant l'introduction du DSM III (1979-80), toutes les psychoses de l'enfant étaient classées dans la catégorie globale "schizophrénie infantile" qui englobait ainsi des troubles hétérogènes. La définition de sous-groupes diagnostics plus homogènes a permis d'obtenir des données plus fiables sur la prévalence de la schizophrénie précoce par rapport aux autres troubles du développement (Remschmidt et al., 1994; Russell, 1994; Volkmar, 1996; Werry, 1992) puisqu'elle représente 0.03% de la population générale, dont seulement un cinquième correspondrait à « une schizophrénie à début très précoce », c'est-à-dire avant l'âge de 13 ans. Il apparaît que cette pathologie est d'autant plus rare qu'elle est précoce. En effet, sur le total des schizophrénies, 1% décompense avant l'âge de 10 ans, 4% avant 15 ans et 43% (H) – 28% (F) avant 19 ans (Loranger, 1990; Rapoport et Inoff-Germain, 2000; Remschmidt et al., 1994). Aujourd'hui on parle de schizophrénie à début précoce (SDP) lorsque la pathologie débute avant l'âge de 18 ans et de schizophrénie à début très précoce (SDTP) lorsqu'elles débutent avant l'âge de 13 ans (Cannon et al., 2000; Hultman et al., 1999; Matsumoto et al., 2001; Rosso et al., 2000). Différentes études ont montré que les caractéristiques cliniques générales ne diffèrent pas de la description syndromique de la pathologie adulte. Les SDP sont cependant associées à une sévérité de la maladie plus importante (Gordon et al., 1994) ainsi qu'à une plus forte dimension héréditaire (Pulver et al., 1992), comme cela a été observé dans d'autres troubles multifactoriels à début précoce. Par ailleurs, on sait déjà qu'une forte proportion de schizophrènes adultes présente des antécédents prémorbides psychopathologiques pendant l'enfance (McKenna et al., 1994). De nombreux travaux récents ont également mis en évidence dans la schizophrénie à début précoce un développement cognitif, linguistique et social altéré bien avant l'apparition des symptômes franchement psychotiques. On retrouve souvent en effet, chez les patients présentant des SDP, des antécédents prémorbides tels que des anomalies neurodéveloppementales, des troubles envahissants du développement, des déficits attentionnels ou émotionnels, des troubles du langage ou des déficits cognitifs (Alaghband-Rad et al., 1998; Alaghband-Rad et al., 1995; Cannon et al., 1993; Frazier et al., 1997; Jacobsen et al., 1996; Jacobsen et Rapoport, 1998; Murphy et Owen, 1996;

Nuechterlein et al., 1984; Rapoport et al., 1997; Rutter, 1984; Verdoux et Bourgeois, 1995; Volkmar et al., 1988).

Le développement psychomoteur des patients présentant des SDP semble marqué par des troubles de la latéralisation et de la coordination motrice (Hans et al., 1999; Marcus et al., 1993). On note souvent des troubles psychomoteurs (Jones et al., 1994; Rosso et al., 2000; Walker et al., 1994), des résultats inférieurs à la normale pour les tests d'efficacité (Cannon et al., 1993; Davidson et al., 1999; Harvey et al., 1995; Kremen et al., 1998), des troubles du langage (Cannon et al., 1993; Shedlack et al., 1997) ainsi que dans les troubles des interactions sociales (Cannon et al., 1993). Les données concernant le niveau scolaire sont contradictoires (Cannon et al., 2000).

Au plan génétique, l'idée d'une participation génétique dans les schizophrénies n'est pas nouvelle. Elle prend appui sur les nombreuses études de jumeaux. En effet, il est admis que si un frère est atteint de schizophrénie, l'autre l'est dans 6% des cas lorsqu'il est juste apparenté, 15% s'il s'agit de jumeaux dizygotes et d'environ 50% s'il s'agit de jumeaux monozygotes. Pour une revue de la littérature voir Tsuang et al. (Tsuang et al., 2001). Les résultats des études dites d'adoption vont dans le même sens (6% des frères biologiques adoptés dans une famille dont le frère est schizophrène sont malades contre 1% (c'est-à-dire proche de la population générale) s'ils n'ont pas de frère schizophrène. Par ailleurs, on retrouve des anomalies morphologiques mineures relativement aspécifiques considérées comme provenant de perturbations lors du développement intra-utéro des 1er et 2ème trimestres (Murphy et al., 1996). L'absence de résultat à 100% indique clairement une place déterminante des facteurs environnementaux. Enfin, on sait que l'on retrouve chez les sujets schizophrènes, plus fréquemment que dans la population générale, des complications obstétricales, en particulier hypoxique (Verdoux et al., 1995; Zornberg et al., 2000), ou encore des infections (le virus influenza est le plus couramment cité mais des travaux ont concerné le Borna virus, l'herpes type 2 ou la rubéole ou un parasite : la toxoplasmose) et des malnutritions durant la grossesse (Brown et al., 2001; Brown et al., 1996; Crow, 1997; McGrath et Castle, 1995; Taieb et al., 2001; Takei et al., 1996; Yolken et al., 2000).

Citons pour finir l'augmentation du risque de développement d'une pathologie schizophrénique chez un enfant lorsque l'âge du père de l'enfant est supérieur à 35 ans (Malaspina, 2001; Wohl et Gorwood, 2007).

1.2.1. Quels sont les marqueurs connus du risque de schizophrénie ?

Pour toutes les formes de schizophrénies, on a retrouvé dans les études dites de sujet à risque un certain nombre de dimensions cliniques et de troubles psychopathologiques présents en phase prémorbide avec, bien sûr, plus ou moins d'intensité selon qu'ils se rapprochent de la phase prodromique. Chez les enfants de 8 à 19 ans, les dimensions aspécifiques du retrait, l'anhédonie aussi bien que l'euphorie ou l'excitation allant jusqu'à l'instabilité psychomotrice ont été retrouvées (pour les plus jeunes). L'anxiété sous toutes ses formes est présente dans une immense majorité de cas, de même que toutes formes de prise en charge médicale ou rééducative dans les antécédents. On retrouve aussi des difficultés dans les interactions sociales, les investissements scolaires (difficultés scolaires) et extrascolaires (Dworkin et al., 1993; Hodges et al., 1999; Johnstone et al., 2002). Au côté de ces signes aspécifiques on retrouve des signes psychopathologiques en rapport direct avec la psychose, et qui sont intéressants dans leur dimension pronostique d'évolution vers la pathologie avérée. Les études australiennes de l'équipe de McGorry (McGorry et al., 2002; Owens et McGorry, 2003; Yung et al., 2003; Yung et al., 2004) suggèrent fortement qu'un petit nombre de signes cliniques sont très évocateurs de risques très importants de décompensation mais sont également prédictifs d'une décompensation dans un délai très court (moins d'un an). Ces signes sont : un repli sur soi d'apparition récente, un sentiment de persécution, de référence, de singularité sans vrai délire, ou encore un émoussement affectif sans symptomatologie dépressive.

D'autres anomalies ont été retrouvées de façon inconstante. De très nombreux travaux font état de signes neurologiques mineurs, les « soft signs », retrouvés avec une constance importante chez les sujets, y compris avant qu'ils ne soient malades et leurs apparentés (Gourion et al., 2004; Remschmidt, 2002; Shibre et al., 2002; Venkatasubramanian et al., 2003). Au bilan psychologique les scores des épreuves mnésiques, d'arithmétiques, de compréhension, voire d'apprentissage et de stratégie souvent perturbés précocement (Byrne et al., 2003; Byrne et al., 1999; DeLisi, 2001; Eberhard et al., 2003; Gilvarry et al., 2000; Munro et al., 2002). On retrouve des troubles attentionnels (Cornblatt et Malhotra, 2001; Laurent et al., 2001) ainsi des perturbations des fonctions exécutives, au test de Stroop (Johnson-Selfridge et Zalewski, 2001; Laurent et al., 2001; Zalla et al., 2004) ou au Wisconsin Card Sorting

Test (Laurent et al., 2001; Saoud et al., 2000; Zalla et al., 2004). Ces différentes épreuves de psychologie cognitive sont pertinentes pour rechercher des troubles infra cliniques chez des sujets à risques avec une valeur prédictive (Erlenmeyer-Kimling et al., 2000). Les déficits cognitifs chez les sujets schizophrènes et, dans une moindre mesure chez les sujets à risques (apparentés, le plus souvent), sont retrouvés dans pratiquement tous les domaines des cognitions : attention, mémoire, langage, fonctions exécutives (Cannon et al., 2000; Censits et al., 1997; Cornblatt et al., 1999; Harvey et al., 1995; Nuechterlein, 1986; Nuechterlein et al., 1994), dès le début de la maladie (Heydebrand et al., 2003) et constant dans le temps (Gold et al., 1999). Ces signes se situent dans l'hypothèse d'une dysmétrie cognitive comme l'évoque Nancy Andreasen (Andreasen, 1997, 1999).

Il existe également des explorations radiographiques, biologiques ou électrophysiologiques qui permettent de retrouver chez les patients schizophrènes certains marqueurs dits de trait et qui sont également présents chez les apparentés. Ces explorations ont été peu utilisées dans les HRS, à l'exception notable de la Edinburgh HRS (Lawrie et al., 1999) et la Copenhagen HRS (Cannon et al., 2000; Cannon et al., 1994) en ce qui concerne l'imagerie cérébrale. On retrouve principalement l'élargissement des ventricules cérébraux et en particulier du troisième ventricule, des anomalies (souvent des asymétries) des structures du lobe temporal médian (amygdale, hippocampe, gyrus parahippocampal) et les structures du lobe temporal néocortical (gyrus temporal supérieur). On observe également une diminution globale de la substance grise en particulier au niveau préfrontal et des anomalies sub-corticales. Pour une revue exhaustive, voir Shenton et al. (Shenton et al., 2001). Les résultats sont difficiles à interpréter, mais il semble que, pour l'équipe de Copenhague, l'élargissement ventriculaire n'ait été retrouvé que chez les sujets à risques ayant finalement développé la maladie et que les autres anomalies soient en effet présentes dans des proportions très variables et sans vraie valeur prédictive chez les sujets à risques apparentés ce qui était attendu en raison du fait que les anomalies de la morphologie cérébrale sont génétiquement liées.

Les mouvements de poursuite oculaire lente (Adler et al., 1999; Calkins et Iacono, 2000) sont utilisés pour suivre des yeux une cible en mouvement lent (moins de 40° par seconde) et sont enregistrés par oculo-électrographie ou réflectométrie infrarouge. Il semble que les sujets schizophrènes aient des difficultés à poursuivre un objet se déplaçant, cela donnant lieu à des saccades de rattrapages (Catch Up Saccades) afin de

ramener la cible sur la fovéa. On trouve également chez les schizophrènes des « saccades anticipatrices » qui désynchronisent le mouvement de poursuite de l'œil de celui de la cible et sont suivies d'un arrêt momentané de la poursuite ainsi que des troubles des anti-saccades (consistant à regarder dans la direction opposée au stimulus-cible). Ces études montrent des taux d'erreurs variables de 24 à 71 % (voire la revue de la littérature de (Broerse, 2001 #87)) qu'il faut comparer au 2-25 % que l'on retrouve habituellement chez les sujets normaux. Des perturbations de l'amplitude, de la rapidité, de la latence ou de la durée ont été également retrouvées mais de façon inconstante. On considère que latence et nombre d'erreurs sont les deux anomalies les plus constantes. Elles sont probablement en lien avec des hypoactivités du cortex frontal et du cortex pariétal.

Les patients présentant des symptômes positifs sont généralement plus performants que ceux qui présentent des symptômes négatifs. Par ailleurs, le traitement par neuroleptique ne semble pas avoir d'effet sur le nombre d'erreurs (Crawford et al., 1995; Hutton et al., 1998; Muller et al., 1999).

Par ailleurs, on sait que les performances aux résultats des épreuves d'anti-saccades sont majoritairement sous influences génétiques. Cependant, les résultats des apparentés sains des patients sont en général normaux, ce qui indique qu'il s'agirait plus d'un marqueur d'état que de trait (Levy et al., 2004; Maccabe et al., 2005; Ross et al., 2005).

La plupart des études des potentiels évoqués endogènes ont été réalisées en modalité auditive (Gordon, 2001). Il s'agit de l'enregistrement de l'activité électrophysiologie cérébrale (onde positive culminant à 300ms après le stimulus) évoquée par stimulation auditive. La composante tardive (le P300) paraît liée à la survenue imprévue et rare d'un stimulus légèrement différent du stimulus habituel, et à une prise de décision en rapport avec un événement ayant lieu dans l'environnement du sujet. Cette onde se produirait donc lorsque le sujet est obligé, à cause d'une stimulation extérieure, de modifier son modèle interne de l'environnement. Cela est considéré comme le reflet d'une activité cognitive liée à la mise à jour (updating) de la mémoire de travail. Les résultats obtenus, parfois contradictoires, semblent donc indiquer l'existence chez les sujets schizophrènes d'anomalies dans la structure des ondes tardives (N100, P200, N200) et en particulier pour l'onde P300. On retrouve principalement une augmentation des latences avec ou sans diminution de l'amplitude. Cependant, ces anomalies ne sont pas constantes et de plus, sur le plan théorique, les générateurs de ce type d'onde semblent larges même s'ils

impliquent les régions fronto-centrales et temporales.

Jusqu'à présent, force est de constater que les données les plus solides concernant les études de sujets à risque mettent en avant comme facteur de vulnérabilité, en plus des classiques aspects génétiques, les troubles attentionnels (Erlenmeyer-Kimling et al., 2000). En cela ses résultats sont en accord avec les intuitions de E. Bleuler qui voyait dans le déficit attentionnel l'un des symptômes clefs de la pathologie tout comme Meehl et sa théorie de la schizotaxie (Meehl, 2001). Les troubles de l'attention soutenue sont présents à la fois chez les patients et, sous une forme moins sévère, chez leurs apparentés sains ce qui en fait un marqueur d'état très pertinent (Michie et al., 2000). Cependant, les troubles attentionnels des travaux cognitifs et ceux suspectés par Bleuler ne sont pas forcément les mêmes car ils se situent à des niveaux d'observation différents. Sur le plan des données de recherche existantes, les résultats dans d'autres domaines que les cognitions, comme l'IRM, les QI, les compétences sociales comportementales, sont probablement les plus prometteurs même s'ils ne sont pas encore totalement sensibles (pour une revue complète des HRS se référer à l'article très complet de Niemi et al., 2003 (Niemi et al., 2003)).

Au total, les travaux spécifiques sur les schizophrénies à début précoce sont rares mais indiquent qu'elles présentent des caractéristiques développementales, et peut être cliniques, qui sont spécifiques. Les travaux chez l'adulte, bien plus nombreux en particulier en ce qui concerne les études de sujets à risque, mettent en évidence une « constellation » de troubles associés au plan cognitif, électrophysiologique et anatomique, mais aussi développementaux. Ce dernier point est un argument de poids pour l'hypothèse neurodéveloppemental des schizophrénies qui, nous l'avons vu, bien que épistémologiquement différent, modèle vulnérabilité, n'est pas incompatible avec elle. L'identité des SDP vient des aspects quantitatifs, sévérité en particulier, de cette constellation.

2. Rappels sur l'autisme

Décrit initialement en 1943 par Leo Kanner, psychiatre américain d'origine autrichienne chez 11 enfants (Kanner, 1943), l'autisme infantile est une pathologie rare et sévère. La prévalence de l'ensemble des troubles envahissants du développement est de 60 pour 10 000, l'autisme étant estimée à 13 pour 10 000 (Fombonne, 2005).

Les symptômes sont divers et évoluent avec l'âge. On retrouve classiquement (i) indifférence aux autres ou réactions bizarres ; (ii) comportements répétitifs et activités stéréotypées (agitation des mains, balancement du corps...), (iii) désintérêt pour les objets de son environnement ou utilisation non conventionnelle et stéréotypée, (iv) mutisme ou langage inhabituel (par exemple écholalie) ou encore (v) intolérance et anxiété au changement. La triade symptomatique de l'autisme associe : Trouble de la communication, Troubles du langage et Stéréotypie

Le DSM IV et la CIM 10 reprennent ces symptômes pour leurs critères diagnostiques qui sont pour le DSM IV : Présence des trois critères :

- Critère A
 1. L'altération qualitative des interactions sociales réciproques, sévère et durable ;
 2. Altération de la communication, marquée et durable, qui affecte les capacités verbales et non verbales ;
 3. Caractère restreint, répétitif et stéréotypé des comportements, des intérêts et des activités.
- Critère B
 1. Début avant l'âge de 3 ans.
- Critère C
 1. La perturbation n'est pas mieux expliquée par le diagnostic de syndrome de Rett ou de trouble désintégratif de l'enfance.

Le rôle du stress d'un point de vue biologique sera détaillé plus bas mais l'anxiété est partie intégrante du tableau clinique des patients d'un point de vue psychodynamique, plusieurs auteurs, dont G. Haag (Haag et al., 1995), soulignent l'importance des angoisses primitives portant sur l'image du corps et des représentations spatiales, angoisses majeures.

3. Liens entre autisme et schizophrénies. Définitions

3.1. Les développements historiques du concept de schizophrénie, schizophrénie infantile et schizophrénie à début précoce

Les premières descriptions

Les schizophrénies sont des pathologies fréquentes puisqu'elles touchent, comme nous l'avons vu, près de 1% de la population générale. Malgré cela, elles sont, à notre sens, mal connues tant sur le plan étiopathogénique et développemental que sur le plan du diagnostic. Ce dernier point est particulièrement important pour notre travail car il prend fortement en compte la notion de schizophrénie à début précoce, telle qu'elle est définie par les classifications usuelles.

Le consensus actuel est que les schizophrénies à début précoces sont des schizophrénies touchant le sujet plus tôt et ayant les mêmes critères diagnostics que les formes tardives de l'adulte. Certes, comme nous l'avons vu, elles présentent des spécificités de sexe ratio, de sévérité et autres antécédents personnels mais aucune différence sémiologique si ce n'est une prépondérance des signes de dimension négative. Rappelons succinctement que les premières descriptions de schizophrénies ne datent que du début du XIX^{ème} siècle. En effet, il n'existe aucune description scientifique ou dans la littérature générale évoquant un cas de schizophrénie avant cette date. En 1806, John Haslam, pharmacien à Bedlam en Grande Bretagne décrit dans son livre « Illustrations of Madness » toute la vie de James Tilly Matthews. Ce marchand de thé présentait une symptomatologie délirante autour d'un complot de prise de contrôle des esprits par un gang utilisant un métier à tisser l'air (air loom). Cette description complète est considérée comme la première description de schizophrénie. Un an avant en 1809, Philippe Pinel dans son *Traité médico-philosophique sur l'aliénation mentale ou la manie* va décrire des cas d'hallucinations et de délires dont un chez une enfant de 13 ans. En 1857, Morel décrit des sujets jeunes, intelligents et évoluant brutalement vers la stupidité, puis la démence. En 1863, Kahlbaum va décrire une affection que son élève Hecker nommera en 1871 l'hébéphrénie. Il s'agit alors d'un processus morbide qui survient à la puberté et qui aboutit assez rapidement à la démence. Kahlbaum introduira en 1890 le terme d'héboïdophrénie pour désigner une forme mineure et de meilleur

pronostic, séparé de la catatonie, décrite en 1874. Enfin, entre 1887 et 1898, Eugène Kraepelin va distinguer la folie maniaco-dépressive, connue depuis l'antiquité, et la *dementia praecox*. Aujourd'hui encore, les schizophrénies sont fortement marquées par la sémiologie et sa nosographie. Dès son 7ème traité de psychiatrie (1904), il regroupait sous le terme de *dementia praecox*, l'ancienne Catatonie de Kahlbaum, l'hébéphrénie de Hecker et la démence paranoïde. Fortement influencé par les travaux de Morel autour de la théorie de la dégénérescence, il percevait la *dementia praecox* comme une maladie dégénérative. Cette vision a persisté à l'adoption dans son 8ème traité (1913) du terme schizophrénie apporté par Bleuler (1911). Ce dernier faisait de la schizophrénie une maladie marquée en premier lieu (symptômes primaires) par la dissociation, traduite par les fameux 4 A : Ambivalence, relâchement des Associations, discordance Affective et Autisme. Délires et hallucinations, de même que catatonie, étant perçus comme une symptomatologie secondaire, psychogène, une « réaction de l'âme malade au processus psychogène de base ». L'autisme, remarquons le, était défini comme une tendance à préférer le fantasme à la réalité. Son caractère primaire dans la symptomatologie sera repris par Minkowski (1923) pour qui l'autisme est le « noyau phénoménal subtil » de la schizophrénie. Bleuler envisageait l'évolution d'un sujet vers la schizophrénie comme non obligatoire, il pensait que l'on n'était pas nécessairement schizophrène depuis la naissance. Il était de ce point de vue, en accord avec Kretschmer qui n'a jamais pensé que la schizoïdie impliquait nécessairement une pathologie schizophrénique en devenir. Tant sur l'évolution que sur la sémiologie, Kraepelin était en divergence profonde avec Bleuler. Le concept de psychose unifié va durablement lier les délires et les hallucinations (la psychose) et les schizophrénies. Cela se retrouve dans les critères de 1er rang de Kurt Schneider (1957), où la perception délirante joue un rôle central ³, et plus encore dans le DSM et la CIM issue (à partir de 1980) des mouvements néo-kraepelinien et de l'avènement de la psychométrie associé à l'athéorisme comme modèle épistémologique. Bien entendu, l'incorporation prédominante de la psychose dans les critères de schizophrénie se retrouve dans la schizophrénie à début précoce.

Les premières distinctions

En ce qui concerne la schizophrénie à début précoce, ce n'est qu'à partir des années 70 et les travaux de Kovlin et Rutter (Kolvin, 1971; Kolvin et al., 1971; Kolvin et al., 1971;

³ Voir Annexe 1, les critères de Schneider et les critères du DSM IV pour l'autisme et les schizophrénies

Kolvin et al., 1971; Kolvin et al., 1971; Kolvin et al., 1971; Rutter, 1970) qu'elle va prendre la forme actuelle. De plus les travaux de Volkmar (Volkmar, 1996, 1996; Volkmar et Cohen, 1991) iront dans le sens d'une nette distinction entre schizophrénie et autisme. Nous reviendrons sur ce point.

La vision unitaire est aujourd'hui critiquée. Ce n'est toutefois pas nouveau. Au début du siècle dernier, Wernicke (1900) trouvait déjà difficilement envisageable qu'une symptomatologie si diverse puisse être issue d'une pathologie unique. Cette remarque de bon sens était suivie par les travaux de Kleist et surtout Leonhart qui vont préférer développer une nosographie individualisant plusieurs entités (jusqu'à 16) pour rendre compte de la multiplicité des cas. Cependant ces idées vont avoir un retentissement faible.

Les travaux de Crow et de Faraone posent à nouveau cette question différemment.

Crow (Crow, 1998, 1998, 2006) suggère que la schizophrénie, les troubles schizo-affectif et les troubles affectifs existent dans un (ou plusieurs) continuums. Plus encore, il suggère que les entités individuelles n'existent pas en elles-mêmes, les variations à l'intérieur des dimensions fabriquent un trouble prototypique. Chaque dimension ayant un substrat génétique. La psychose étant une dimension à part de la schizophrénie et, de ce fait, s'y intéresser uniquement serait une erreur gravissime.

En ce qui concerna la schizotaxie, c'est également une idée séduisante allant au-delà de la notion de dimension. Elle est développée par Faraone (Faraone et al., 2001). Reprenant un concept développé par Meehl dans les années 70 qui consistait en un trouble spécifique pouvant évoluer soit vers la schizophrénie, soit vers la schizotypie. Il s'agissait alors d'une prédisposition génétique non exprimée à la schizophrénie. Les travaux actuels sur les facteurs de risques et les endophénotypes ont donné à Faraone l'idée de reprendre cette notion en disant qu'elle était un substrat prémorbide neurologique à la schizophrénie. L'influence de l'environnement est prépondérante et moins l'évolution biologique de Meehl. Ces événements peuvent apparaître à différents moment du développement et agir sur l'expression (dimensionnelle ?) Il s'agit d'une entité clinico-neuropsychologique stable, et en même temps d'un facteur de risque conséquent de la pathologie.

Les conséquences de ces évolutions possibles du concept de schizophrénie, associées au développement des théories autour de la vulnérabilité et des travaux sur les endophénotype sont potentiellement fortes pour la schizophrénie infantile. Récemment, les progrès en génétique comportementale ont amené le développement de la notion

d'interaction gènes-environnement (G&E) impliquant le rôle des gènes dans le risque environnemental (Moffitt et al., 2005; Rutter, 2005). Le phénomène d'interaction gène-environnement intervient lorsque l'effet d'un environnement sur la santé d'une personne est conditionné par son génotype (et de façon similaire lorsque l'environnement peut moduler l'action d'un gène sur la santé). Par exemple, il a été démontré qu'un polymorphisme particulier (présence de deux allèles Valine) de la Catechol-O-Methyl Transferase (COMT, gène associé à la schizophrénie) pouvait rendre un sujet fumeur de cannabis plus à risque de schizophrénie alors que le polymorphisme fonctionnel à deux allèles différents Méthionine/Valine diminuait ce risque (Caspi et al., 2005). Cette notion de G&E peut se rapprocher de la notion d'endophénotype développée par Gottesman depuis 1997 (Gottesman et Gould, 2003; Gottesman, 1997) et qui se développe en psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent depuis quelques années (Mrazek et Agathen, 2002; Skuse, 2001). Cette notion met en évidence un phénotype du sujet associant des caractéristiques cliniques, biologiques et génétiques qui sont, pour une part importante, transmises, elles aussi. L'endophénotype constitue une sorte de « phénotype interne » qui est associé à la pathologie, héritable, stable dans le temps et indépendant de l'état.

Cette évolution constitue un retour à une vision bleulérienne, voire kretschmérienne de la schizophrénie et de son évolution prémorbide. Certains auteurs comme Tsuang (Tsuang et al., 2001), considèrent que la psychose serait une sorte de « fièvre de la schizophrénie ».

On peut dès lors faire une hypothèse autour de cette question, en se rapprochant des idées de continuums et de dimension prototypique de Crow ainsi que de la notion de schizotaxie de Faraone. Une réponse différente pourrait être apportée à la question : « schizophrénie infantile ou schizophrénie de l'enfant ? ». En effet, cette hypothèse devrait permettre de reconsidérer la place nosographique des entités TED Nos, MCCDD et dysharmonie psychotique (Tordjman et al., 1997)). On peut rappeler ici que 8 à 17% des TED peuvent évoluer vers des schizophrénies (particulièrement les Asperger, les autismes de haut niveau et les MCDD/Dysharmonie) (Jansen et al., 2003). La formulation de cette hypothèse est complexe mais devrait permettre de considérer les entités nosographiques de l'enfance et de l'adolescence autour de critères cliniques mais aussi neuropsychologiques, électrophysiologiques et autres. On pourrait imaginer un nombre restreint d'entités stables dans le temps même si leur présentation peut évoluer en fonction du développement. Des travaux dans ce sens sont hautement souhaitables,

même si les effectifs sont faibles et les difficultés méthodologiques (en particulier liées au diagnostic dimensionnel) nombreuses.

3.2. Place de l'autisme infantile, et des autres TED, dans les schizophrénies

En ce qui concerne l'autisme infantile, on doit la définition princeps à Leo Kanner qui publia un article en 1943 décrivant 11 enfants qu'il appela « autisme infantile » (Kanner, 1943). Ces enfants présentaient de graves troubles de la communication, un repli et une intolérance au changement. L'utilisation du terme autisme, qui se réfère directement à celui utilisé par Bleuler en 1911 pour la schizophrénie est pour le moins « confusionnante » et a laissé penser qu'il s'agissait d'une forme précoce du même trouble. De fait, jusqu'au début des années 70, les psychoses précoces et les autismes étaient, particulièrement en Amérique du Nord, appelés schizophrénie infantile comme nous l'avons vu plus haut. Les travaux de Rutter et de Kovlin, déjà cités (Kolvin, 1971; Kolvin et al., 1971; Kolvin et al., 1971; Kolvin et al., 1971; Kolvin et al., 1971; Rutter, 1970), ont cependant montré que les enfants dont la symptomatologie psychotique était précoce étaient différents de ceux pour lesquels elle était tardive dans les domaines : (i) des antécédents neurologiques, (ii) des symptômes eux-mêmes, (Simmons et Lovaas, 1969) des antécédents familiaux et (iv) de l'évolution à long terme. A la même époque, Lorna Wing mis en évidence un lien entre autisme et retard mental, et non pas entre autisme et schizophrénie, et propose une notion de triade symptomatique. Elle sera partiellement reprise dans le concept de Trouble Envahissant du Développement (TED) qui apparaît dans le DSM III (1980) sous la forme de troubles de la communication, du langage et de stéréotypie qui vont former le cœur du diagnostic d'autisme. Dès 1987, dans la version révisée du DSM, le DSM III-R, apparaît la catégorie des TED Non Spécifié (TED-NS) pour rendre compte de difficultés diagnostiques importantes. Ces difficultés persistent encore de nos jours où le diagnostic de TED-NS est largement utilisé. Des travaux des années 80 ont permis de préciser les différentes catégories diagnostiques, autres que l'autisme, qui composent le groupe des TED (voir annexe DSM IV), comme le syndrome d'Asperger (Wing, 1981) ou les psychoses désintégratives (Volkmar, 1996, 1996) et le syndrome de Rett . Dans les critères du DSM IV, la catégorie TED-NS est critiquable mais clairement différente de l'Autisme (Buitelaar et al., 1999; Waterhouse et al., 1996). Sur la base de ces

considérations nosographiques historiques, on considère que l'autisme touche au moins un enfant sur 1000 même si tous ne remplissent pas totalement les critères diagnostiques (Volkmar et Pauls, 2003) : selon les études la prévalence est de 0,7 pour 10 000 à 21,1 pour 10 000 (médiane 4-5 (Volkmar et Pauls, 2003)). Le diagnostic doit être posé avant l'âge de trois ans et touche majoritairement les garçons.

3.2.1. Un lien ou des liens entre autisme, TED et Schizophrénies ?

Récemment, des travaux et des observations concordantes ont permis de réinterroger l'absence de liens affichés entre autisme et schizophrénie.

3.2.1.1. Etudes sur des populations de patients schizophrènes recherchant des antécédents autistiques

Quelques études de cas ont décrit des situations où des patients présentant clairement une schizophrénie pouvaient également répondre, ou avoir répondu dans le passé, aux critères de schizophrénies (Cantor et al., 1982; Clarke et al., 1989; Dauner et Martin, 1978; Konstantareas et Hewitt, 2001; Krasil'nikov, 1991; Petty et al., 1984; Sheitman et al., 2004; Sverd et al., 1993; Trave Rodriguez et al., 1994). Si la moitié des articles sont à propos d'un seul cas (Dauner et al., 1978; Sverd et al., 1993; Trave Rodriguez et al., 1994) ou de quelques cas (3 (Petty et al., 1984)) et 5 (Clarke et al., 1989)), d'autres portent sur plusieurs patients. Krasil'nikov et coll., étudient 48 sujets schizophrènes chez qui ils retrouvent des signes pouvant permettre de répondre partiellement aux critères de schizophrénies (Krasil'nikov, 1991), Konstantareas et coll. étudient 28 sujets (Konstantareas et al., 2001), 14 autistes et 14 schizophrènes pour lesquels les auteurs trouvent des recouvrements diagnostiques. Citons également le travail de Cantor et Coll., qui sur 30 sujets schizophrènes a pu montrer que 7 présentaient un diagnostic d'autisme avant 30 mois (Cantor et al., 1982). Mais ce sont surtout les travaux de Watkins, Alaghband et Sheitman et coll. qui ont retenu notre attention car ils portent sur de larges populations de schizophrènes (Alaghband-Rad et al., 1995; Sheitman et al., 2004; Watkins et al., 1988). L'étude de Sheinman porte sur 21 schizophrènes adultes de 18 à 60 ans résistant aux traitements pour lesquels l'évaluation autistique (réalisée avec

le Autism Behavior Checklist) est positive pour 15 d'entre eux (Sheitman et al., 2004). Les deux autres études portent sur des patients présentant des schizophrénies précoces ayant toutes débuté avant l'âge de 12 ans. Watkins et coll trouvent 10 sujets sur 18 présentant des antécédents de TED (3 répondant aux critères d'autisme infantile et 7 ayant les éléments d'un TED-NS) (Watkins et al., 1988). Alaghband-Rad et coll. trouvent quant à eux 8 sujets sur 23 ayant des antécédents de TED (3 autistes, 5 TED-NS) (Alaghband-Rad et al., 1995). Nos propres travaux sur 16 patients schizophrènes ayant tous débuté avant l'âge de seize ans montrent que 10 sujets ont des antécédents de TED, parmi lesquels X répondent aux critères d'autisme après une évaluation par l'ADI-R4. La cohorte de 71 patients schizophrènes précoce du NIMH retrouve quand à elle 6 sujets ayant des antécédents de TED (8%) auxquels s'ajoutent 21 sujets (30%) répondant aux critères de MDI. Le total approche donc les 40 % de sujets (McKenna et al., 1994; Sporn et al., 2004).

Au total, il semble assez clair qu'une petite moitié des sujets présentant une schizophrénie précoce ont des antécédents de TED donc certains répondent même aux critères strictes d'autisme infantile. Sur cette population particulière, plus sévère sur le plan symptomatique, il apparaît que la question du lien entre schizophrénie et TED au sens large peut se poser avec pertinence.

3.2.1.2. Etudes sur des populations d'autistes

Etudiée avec une méthodologie différente, cette question reste cependant très discutée. En effet, deux études longitudinales d'enfants autistes (et non plus de population de patients schizophrènes) font référence sur ce sujet et ont donné l'impression de clore le sujet. D'une part, le travail de Volkmar et Cohen (Volkmar et al., 1991) qui en 1991 ont étudié une cohorte de 163 enfants autistes dont un seul a développé une schizophrénie ! et, d'autre part l'étude sur 22 ans de suivi de Mouridsen et coll. (Mouridsen et al., 1999) en 1999 qui sur 38 autistes n'en a trouvé aucun. Pour être complet, il faut citer le travail de Sporn de l'équipe de Rapoport (Sporn et al., 2004), qui disposent au NIMH de la plus grande cohorte mondiale de SDP qui n'a pu montrer aucune différence clinique entre 55 patients présentant une schizophrénie précoce sans antécédent de TED et 19 patients présentant des antécédents de ce type.

⁴ Données non publiées

Aujourd'hui, il est raisonnable de penser que l'autisme, en soit, puisse éventuellement être un facteur de risque de schizophrénie. Quelques auteurs déjà cités soutiennent clairement cette position (Cantor et al., 1982; Clarke et al., 1989; Petty et al., 1984).

3.2.1.3. Etude sur des populations présentant un TED

Finalement, la littérature la plus documentée concerne spécifiquement les TED-NS (pour une revue détaillée de la littérature voir le travail très complet de Jeffrey Sverd (Sverd, 2003)).

Le syndrome d'Asperger, en raison probablement de son individualisation discutable, a été étudié de façon précise. L'étude de Tantam (citée par (Sverd, 2003)) porte sur 85 sujets dont 18 présentent des troubles psychotiques (3 uniquement sont cependant clairement diagnostiqués schizophrènes). L'étude de Wing et coll. (Wing, 1981) montre que sur 18 patients de 16 ans et plus, diagnostiqués comme présentant un syndrome d'Asperger, 1 présente des hallucination et un délire, 1 présente une catatonie stuporeuse et le dernier présente une pathologie schizophréniforme. On peut rapprocher de ces travaux sur l'Asperger des études concernant la schizoïdie et la personnalité schizotypique. En effet, certains auteurs considèrent que ces troubles sont très proches du syndrome d'Asperger et que, chez l'enfant, il représente une forme d'autisme de haut niveau (Wing et al., 1997; Wolff et al., 1998). Sur une population de 22 enfants de moins de 10 ans, suivie durant au moins dix ans, présentant un trouble schizoïde, 8 ont rapporté des expériences psychotiques ou mystiques, deux recevant finalement le diagnostic de schizophrénie (Wolff et Chick, 2007).

Au total, la littérature de suivi d'enfants autistes ou autres TED est moins favorable à l'hypothèse d'un continuum entre TED et schizophrénie, même si les chiffres moyens, autour de 30 % pour les TED-NS et beaucoup plus faible, voire zéro pour les autistes, ne peuvent l'exclure.

4. L'alexithymie dans les schizophrénies et l'autisme

Le terme "alexithymia", en français "alexithymie", est un néologisme introduit par Sifneos et Nemiah en 1972 à la IX^{ème} Conférence Européenne de Psychosomatique, d'après le grec : *a* privatif, *lexis* = mot et *thymos* = humeur, émotion, sentiment, voire affect. Etymologiquement, le terme « alexithymie » signifie « incapacité à exprimer ses émotions par des mots » (Sifneos, 1973). L'alexithymie n'est pas une catégorie d'état mental pathologique au sens des classifications internationales, mais un concept. Sa prévalence serait comprise entre 3,5 et 18,8% (Pardinielli, 1992). Elle peut être un phénomène global et persistant, l'« alexithymie-trait », ou partiel et transitoire, l'« alexithymie-état ». La description clinique de l'alexithymie comprend quatre éléments cliniques principaux : (1) incapacité à exprimer verbalement émotions et sentiments (et limitation de la vie imaginaire), (2) tendance à fuir les situations de conflit, (3) récit factuel avec annulation de la dimension émotionnelle (objectivable dans le discours), et (4) langage caractérisé par une description détaillée des faits, des événements, ou des sensations physiques. Il existerait un besoin de conformisme social, se traduisant par une apparente normalité contredite par de brusques et imprévisibles décharges émotionnelles. La capacité d'empathie et d'introspection serait faible. Le style de communication serait particulier, et la personne présentant une alexithymie serait en difficulté dans les relations interpersonnelles (Rastig et al., 2005). L'alexithymie se prête à être mesurée du fait de l'existence de critères précis pour la définir. Cette possibilité de quantification en fait une donnée pertinente dans le cadre de travaux de recherche.

Les troubles émotionnels peuvent être des dimensions communes à l'autisme infantile et aux schizophrénies précoces. En effet, d'une part, au psychodynamique, G. Haag *et al.* (2005) souligne l'importance des angoisses portant sur l'image du corps et des représentations spatiales, angoisses majeures communes à ces deux pathologies. D'autre part, au plan biologique, plusieurs auteurs (Jansen et al., 2000; Tordjman et al., 1997) rapportent l'existence de réponses anormales au stress sur l'axe hypothalamo-hypophysaire, aussi bien chez certains patients schizophrènes que chez les enfants avec autisme ou troubles apparentés.

Concernant l'autisme, l'*hypothèse émotionnelle* développée par Hobson (Hobson, 1986, 1986) nous intéresse particulièrement. Dans sa « théorie de l'émotion », il propose l'idée que l'origine du syndrome autistique provient d'une incapacité innée à interagir émotionnellement avec d'autres personnes. D'autres auteurs comme Bemporad ou Loveland (Bemporad et al., 1987; Loveland et al., 1997) arrivent à la même conclusion. Cette incapacité aurait pour conséquence l'impossibilité de reconnaître les états mentaux d'autrui dont les émotions sont les précurseurs observables. Sur un plan cognitif, cette théorie a été développée à partir de la mise en évidence de la grande difficulté des enfants avec autisme à réaliser des appariements visio-auditifs d'expressions émotionnelles. Ces résultats ont été confirmés en constatant que chez des enfants avec autisme, l'intégration trans-modale visio-auditive est correctement effectuée si la tâche demandée est non-émotionnelle, mais elle est échouée si la tâche est émotionnelle (Brun et al., 1998).

Le traitement cognitif des informations émotionnelles chez la personne avec autisme a fait l'objet de nombreux travaux (Hill et al., 2004; Hill, 2004; Mottron, 2004). Ils ont permis la validation d'outils d'évaluation de l'alexithymie et des émotions (Toronto Alexithymia Scale version à 20 items, Bermond-Vorst Alexithymia Questionnaire version B, Beck Depression Inventory) utilisés en auto-passation dans des échantillons de personnes présentant des troubles du spectre autistique (Berthoz *et al.*, 2005). Mais ces travaux concernent des adultes, et leurs résultats ne peuvent être extrapolés à l'enfant. Peu de travaux existent quant à l'expression émotionnelle chez l'enfant avec autisme. On peut néanmoins citer l'étude de Bieberich & Morgan (1998), qui a utilisé la Minnesota Preschool Affect Rating Scale (MN-PARS), et selon laquelle les enfants avec autisme exprimeraient plus d'émotions négatives et moins d'émotions positives que le groupe contrôle. D'autres auteurs (Capps et al., 1993) ont étudié la perception par les parents des émotions exprimées par leur enfant, en comparant des groupes de parents d'enfants avec autisme sans déficience intellectuelle, de parents d'enfants avec autisme et retard mental, et de parents d'enfants normaux : les deux premiers groupes percevraient plus d'émotions négatives, et moins d'émotions positives que le groupe contrôle. Depuis quelques années, de nouvelles hypothèses neurobiologiques comme celle d'un « déficit des neurones miroirs » chez la personne avec autisme sont prometteuses pour progresser dans l'explication des mécanismes de compréhension des émotions.

De nombreux travaux existent sur les émotions du patient schizophrène, montrant pour la plupart des difficultés de reconnaissance et de gestion des émotions dans le fonctionnement social chez les patients adultes (van 't Wout et al., 2004) ou adolescents (Rund et al., 1995). On peut rapprocher ces observations de deux types de données. D'une part, on observe une baisse de volume de l'hippocampe chez les patients schizophrènes, cette diminution est bilatérale chez les patients atteints depuis quelques années alors qu'elle prédomine à gauche chez les patients présentant un premier épisode (Pantelis et al., 2003). D'autre part, les modèles neuroanatomiques (de Long, 1978) ou neurophysiologiques (Zilbovicius et al., 2000) insistent sur le rôle du lobe temporal, et en particulier de l'hippocampe, dans l'autisme. En effet, outre son rôle dans la mémoire, le système limbique (qui comprend l'hypothalamus, le cortex limbique dont l'hippocampe et la circonvolution cingulaire du cortex, les noyaux limbiques dont l'amygdale, et aussi des structures de connexion comme le fornix) est impliqué dans la perception des émotions, dans leur régulation, et dans la réponse émotionnelle. Or dans une étude récente en IRM fonctionnelle, il a été observé chez des sujets alexithymiques, une réduction significative de l'activation du cortex cingulaire postérieur lors de la présentation d'un stimulus positif (« happy imagery »), situation dont on sait qu'elle met en difficulté les personnes présentant une alexithymie (Mantani et al., 2005). Ces auteurs suggèrent qu'une atteinte du système limbique serait associée à l'alexithymie. Ce résultat semble d'autant plus important que l'alexithymie comprend un trouble de l'expression des émotions, qui nous était apparu comme une possible dimension commune à l'autisme et à la SDTP.

Plusieurs travaux ont étudié en détail l'alexithymie chez des patients schizophrènes (pour revue voir (Cedro et al., 2001)). Pour Plagnol *et al.* (Plagnol et al., 2003), le fonctionnement alexithymique pourrait être interprété comme une défense contre une activation cérébrale interférente, celle-ci pouvant être de nature externe chez des sujets « sains », et interne chez des sujets schizophrènes par menace de fragmentation de l'espace de représentation. Cependant, tous ces travaux ont été réalisés dans des populations d'âge adulte et, à notre connaissance, aucune étude n'a été réalisée sur l'alexithymie dans la SDTP.

L'existence de possibles facteurs génétiques jouant un rôle dans l'alexithymie est suggérée par des travaux de recherche récents (Ham et al., 2005) mais reste encore largement à explorer.

Au total, l'alexithymie est une dimension clinique importante même si on connaît mal son rôle entre étiopathogénie et symptômes.

*

**

Cette longue partie nosographique nous a montré que les schizophrénies à début précoce et l'autisme sont des entités à la fois liées et distinctes. La question n'est pas encore résolue. Cependant, il est toujours utile dans les travaux expérimentaux en psychiatrie, en singulièrement en psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent de se souvenir que les pathologies que nous étudions sont hétérogènes et qu'il peut exister (au moins sur le plan développemental) des liens entre elles. Les conclusions que nous tirons de nos travaux doivent toujours garder à l'esprit ces notions.

**

*

L'anxiété et le stress sont liées dans l'autisme et les schizophrénies à début précoce. Nous allons étudier, dans ce second temps de l'introduction, le stress psychosocial, physique et nociceptif. Nous nous intéresserons à leurs effets et à leurs mécanismes d'actions et de réactions connus.

Stress Physique et Psychosocial

Sauf indication contraire, les données de ce chapitre sont issues du Traité d'Endocrinologie sous la direction de P. Chanson et J. Young (Chanson et Young, 2006).

1. Les mécanismes physiologiques du stress

Le système HPA est, comme nous l'avons vu responsable de la sécrétion des glucocorticoïdes qui jouent un rôle essentiel dans les processus internes et externes visant à la préservation de l'homéostasie. Le système HPA possède un rythme circadien. En effet, le cortisol est sécrété en 7 à 10 épisodes avec la fréquence la plus élevée le matin. Ce système circadien se développe à partir de l'âge de 16 semaines et il est mature à 4 ans, gardant alors une stabilité durant toute la vie (Genazzini et al., 1983 ; Herman et al., 1988).

La figure 2 représente l'axe HPA et ses modes de régulations. La synthèse et la sécrétion de la CRH (Corticotrophic Releasing Hormone) et de l'AVP (Arginine VasoPressin) se fait par le noyau para-ventriculaire de l'hypothalamus et elle est régulée par des mécanismes variés : sérotonine et acétylcholine stimulent la sécrétion de CRH, alors que le GABA (Gamma Amino-Butyric Acid) l'inhibe. Le rôle de la norépinephrine n'est pas clair, tantôt inhibiteur ou positif selon les modalités expérimentales.

CRH et AVP sont transportés jusqu'à l'hypophyse. La CRH active la synthèse de la Pro-Opiomelanocortine (POMC), produit l'ACTH et les dérivés de la POMC, tels que les β -endorphines. L'AVP stimule les effets de la CRH sur l'ACTH et agit également directement sur l'ACTH. La POMC est donc le précurseur de la β -endorphine (qui correspond à l'extrémité C terminale de la POMC), de l'ACTH (adrénocorticotropique hormone), et de la MSH (melanocyte stimulating hormone). La POMC est soumise à divers clivages en fonction de sa localisation cellulaire. La maturation du précurseur est donc différente selon les régions, notion qui est valable également pour les autres précurseurs. Ainsi, l'hypophyse antérieure sécrète peu de β -endorphines alors que l'hypophyse intermédiaire en produit beaucoup. La conséquence en est que les β -endorphines gardent toujours la même extrémité N terminale qui correspond à la

structure de la met-enképhaline, mais subissent différentes amputations au niveau C terminal.

La sécrétion d'ACTH par l'hypophyse conduit à l'activation des surrénales et la sécrétion de glucocorticoïdes, en particulier le cortisol.

Les glucocorticoïdes ont un effet feed-back sur l'hypophyse, l'hypothalamus, l'hippocampe et le cortex pre-frontal. On peut distinguer deux effets. D'une part un feed-back rapide du cortisol sur la sécrétion d'ACTH au niveau de l'hypophyse par un mécanisme lié aux membranes cellulaires. D'autre part, un feed-back lent impliquant un blocage par des mécanismes génétiques de l'expression de la CRH et de l'AVP au niveau des cellules corticotropes de l'hypophyse. Deux types de récepteurs sont impliqués. Les récepteurs minéralocorticoïdes de type I, localisés principalement au niveau de l'hypophyse, répondent aux concentrations basses de glucocorticoïdes. Les récepteurs glucocorticoïdes de type II, localisés dans le cortex pré-frontal, l'hippocampe et l'hypophyse, répondent aux niveaux basaux et élevés de glucocorticoïdes. Ces derniers récepteurs sont considérés comme impliqués dans la sécrétion d'ACTH et la libération de la CRH et de l'AVP dans le cas de stress (De Kloet et al., 1988). L'hippocampe, qui est impliqué dans les processus d'encodage et de rappel mnésique, est aussi un modulateur important de la réponse au stress de l'axe HPA (McEwen et al., 1988). L'hippocampe envoie des projections neuronales à l'hypothalamus qui va initier la cascade de sécrétion de cortisol mais, l'hippocampe est également, par lui-même une cible pour les glucocorticoïdes du cerveau (McEwen et al., 1986). Ainsi un niveau normal de cortisol est nécessaire au bon fonctionnement de l'hippocampe et une augmentation de stress et donc de cortisol est associée à une réduction du volume de l'hippocampe et des dysfonctions, avec bien entendu des troubles dans les processus mnésiques dépendant de l'hippocampe (nous reviendrons sur ce point lors de la discussion).

1.2. Les tests de base de l'axe HPA

La solution la plus simple pour étudier le fonctionnement de l'axe HPA est de mesurer les taux de cortisol de façon répétée durant une journée entière. À ces prélèvements, on peut associer des méthodes permettant de mieux connaître les régulations de l'axe. La

plus utilisée est le test de suppression à la Dexaméthasone (TSD). La Dexaméthasone est un glucocorticoïde de synthèse qui a un effet inhibiteur de l'axe HPA au niveau de l'hypophyse. Les taux de cortisol retrouvés après un TSD sont considérés comme étant un reflet de l'activité de régulation de l'axe HPA. D'autres tests existent également : (i) à l'hydrocortisone qui est active au niveau hypothalamique et hypophysaire, (ii) à la CRH et (Simmons et al.) avec une combinaison CRH/Dexaméthasone.

1.3. HPA et Stress

Le stress tel que nous l'avons défini est capable d'activer le système HPA dans le sens d'une augmentation de la libération de glucocorticoïdes qui en est la résultante finale. La sécrétion de glucocorticoïdes est dépendante de leur niveau antérieur en situation normale.

En pratique, la première étape est la reconnaissance du caractère stressant pour l'individu du stimulus, a priori, stressant qu'il va recevoir. Ce premier point est évidemment très important en pathologie psychiatrique et doit toujours être discuté dans le cadre d'expérimentations liées au stress. En effet, ce point est déterminé d'une part par la nature, la durée et l'intensité du stressor, mais aussi, d'autre part, par l'interprétation que l'individu en a, et par ses capacités d'adaptation. Ces derniers facteurs sont fondamentaux et il est donc indispensable de connaître les capacités et les stratégies d'adaptation d'un sujet avant de pouvoir conclure une expérience liée au stress. C'est uniquement lorsque le stressor sera reconnu stressant pour l'individu que les modifications biologiques vont avoir lieu.

Les mécanismes cérébraux impliqués dans l'interprétation du stimulus et l'activation des modifications biologiques sont extrêmement complexes (pour revue, voir Van de Kar et al., 1999). En résumé, on peut dire que le cortex associatif préfrontal est le lieu d'interprétation du stimulus. De là, le système limbique, impliquant l'amygdale, l'hypothalamus et l'hypophyse, est activé. Le système limbique et l'amygdale activent également le système noradrénergique, la production de CRF et éventuellement le système HPA (Huether et al., 1986).

Ensuite se produit la seconde étape qui est l'activation neurovégétative par l'intermédiaire du système nerveux périphérique sympathique (activé par le système

noradrénergique). Il en résulte une augmentation de la pression artérielle et du rythme cardiaque.

Enfin, la réponse neuroendocrinienne peut avoir lieu 15 à 20 minutes après le début de l'exposition au stress ce qui donne à l'organisme la possibilité d'activer les premières défenses de l'organisme (Scedlowski et al., 1993). La réponse adéquate consiste donc en une rapide sécrétion de glucocorticoïdes suivie par une mise en place du feed-back inhibiteur par l'intermédiaire du cortex frontal, de l'hypophyse, de l'hypothalamus et de l'hippocampe.

Les exercices physiques tels que la natation, la courses de fond ou le vélo sont capables de produire des augmentations significatives des taux de cortisol, en particulier salivaire (voire plus bas) (Kirschbaum et Hellhammer, 1994). Ce phénomène a été également noté chez l'enfant (Del Corral et al., 1984). Lors de stress à composante psychosociale prédominante l'intensité est importante mais rentrent également en jeux le type et le contexte du stress. Il semble que les stressors psychosociaux soient plus à même de produire une augmentation de cortisol lorsqu'ils sont peu prévisibles, peu contrôlables, qu'ils aient une dimension importante de nouveauté et qu'ils impliquent le sujet. A cet égard, les discours en public sont un exemple pertinent (Kirschbaum et al., 1994).

Les caractéristiques du sujet, nous l'avons vu, sont importantes également pour la réponse au stress. Les hommes ont généralement des taux de sécrétion de cortisol plus élevés que les femmes (Kirschbaum et al., 1992). L'anxiété est corrélée négativement avec la réponse au cortisol, par contre une mauvaise estime de soi, une humeur dépressive peuvent augmenter la réponse de l'axe HPA (Kirschbaum et al., 1995).

Le cortisol salivaire est une mesure valide et représentative de l'axe HPA (Kirschbaum et al., 1994). En effet, les taux de cortisol salivaire sont bien corrélés avec ceux du cortisol plasmatique (Kirschbaum and Hellhammer, 1989) et cette technique est, par nature, non invasive pouvant être facilement répétée.

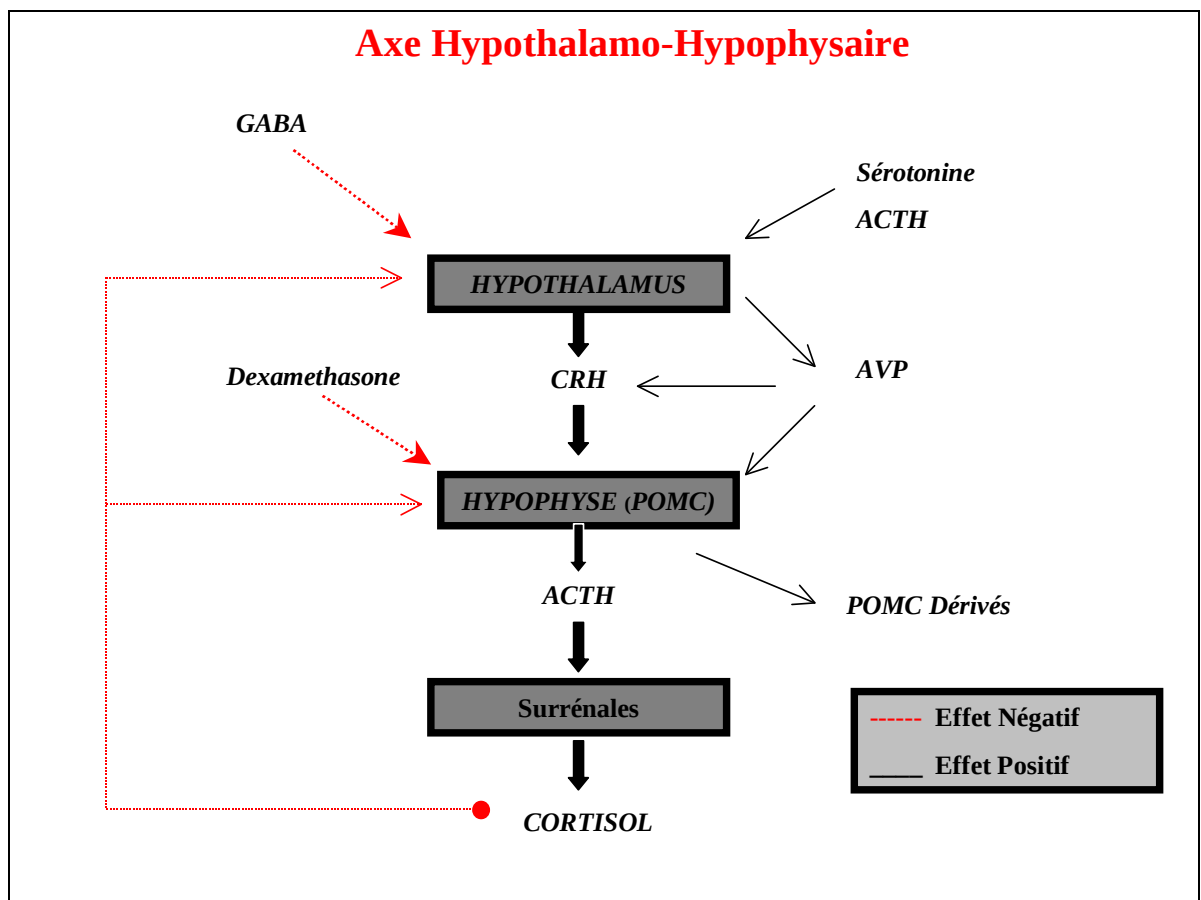


Figure 2 : Régulation de l'axe HPA

2. Les perturbations de l'axe HPA dans les schizophrénies

2.1. Fonctions basales

Les résultats sont contradictoires, en effet la plupart des études anciennes montrent des concentrations basales et un rythme circadien normal chez les patients schizophrènes (Kemali et al., 1985; Rao et al., 1995; Risch et al., 1992; Roy et al., 1986; Van Cauter et al., 1991). De plus la stimulation à la CRH apporte des réponses normales chez les patients schizophrènes (Roy et al., 1986).

Cependant plusieurs études plus récentes ont montré une hyperactivité de l'axe HPA basé sur des taux élevé de cortisol de base (Breier et Buchanan, 1992; Gil-Ad et al.,

1986; Kaneda et al., 2002; Whalley et al., 1989). Une étude à encore montrée une augmentation des taux de cortisol chez les patients durant le cycle du cortisol à 16h et en début de soirée. (Thakore et al., 2002). De plus, les nombreux travaux d'imagerie réalisés, en particulier sur l'hippocampe, montrent souvent des taux plus élevés de cortisol chez les patients schizophrènes (voir discussion pour un développement sur le rôle de l'hippocampe et une analyse de ces études). Une étude récente bien conduite, sur des patients non traités, a montré des taux moyens de cortisol plus élevés significativement chez les patients que chez les témoins (Ryan et al., 2004). Le TSD a été effectué et montre un niveau de non suppression plus important chez les patients (lié au signes négatifs) que chez les sujets contrôles sains, mais avec une variance élevée (voir deux méta analyses sur le sujet(Tandon et al., 1991; Yragani, 1990)).

Aujourd'hui, l'hypothèse d'un cycle du cortisol normal chez les patients schizophrènes est nettement discutée même si les études sont contradictoires. Il apparaît que les travaux les plus récents montrent une augmentation des taux de cortisol de base chez les patients par rapport aux témoins. Cette variation de résultats peut être, en partie expliquée par les différences de populations (le diagnostic de schizophrénie peut recouvrir des situations très hétérogènes, l'âge des patients est variables aucun étude n'a été faite sur des sujets jeunes).

2.2. Études du stress

Les travaux expérimentaux impliquant des patients schizophrènes mis dans des conditions de stress sont assez peu nombreux. Ils peuvent se diviser en plusieurs catégories en fonction du stress provoqué.

2.2.1. Stress métaboliques

Les articles s'intéressant à un stress métabolique sont les plus nombreux, ils utilisent le TSD, le test à la CRH, à l'insuline ou au 2-Desoxyglucose (tous deux hypoglycémiants).

L'article de Yragani et coll. est intéressant car il propose en 1990 une revue de 46 études anciennes qui montre au total une non suppression mais avec une variance élevée

et de nombreuses différences méthodologiques, techniques et parfois nosographiques (Yeragani, 1990). Les travaux suivants vont dans le même sens montrant chez 44 patients des taux de suppression variant de 0 à 73% chez des patients non traités et aucune chez les patients traités (Tandon et al., 1991) et un seul cas de non suppression chez 37 patients traités comparés à autant de contrôles (Brambilla et al., 1984). Le test à la CRH ne montre aucune différence entre 9 patients et 27 contrôles sains (Roy et al., 1986). Enfin, dans ce cadre théorique, un auteur a essayé de combiner le TSD et le test à la CRH. Sur une population de 24 patients et 24 contrôles, Lammers et coll. ont montré que la suppression était plus importante chez les patients sans être statistiquement significative et que cet effet était d'autant plus important chez les patients non traités (Lammers et al., 1995). Un article récent suggère que les traitements peuvent avoir une influence sur le test à la Dexaméthasone, en effet ces résultats montrent une nette augmentation du taux de non-suppression après un an de traitement sur un groupe de patient évalué avant traitement, puis un an après (Ceskova et al., 2006).

L'hypoglycémie provoquée par l'insuline ou le 2-desoxyglucose a également été utilisée comme stresseur métabolique. Les résultats de 4 études que nous avons retrouvés sont tous négatif (Brambilla et al., 1984; Brambilla et al., 1984; Breier, 1989; Kathol et al., 1992). Une seule étude (Elman et al., 1998) a montré une augmentation de la sécrétion d'ACTH chez les patients comparés aux sujets contrôles, résultats que les trois autres études qui l'on recherchée n'avaient pas.

2.2.2. Stress physique seul ou associé à un stress psychosocial

Un des premiers travaux sur le stress psychique et le cortisol dans les schizophrénies date du début des années 80 . L'épreuve, pour 12 patients et 63 contrôles, consistait en un environnement bruyant (et son opposé la relaxation au calme) et du calcul mental. L'étude montre une augmentation du rythme cardiaque et du cortisol chez les schizophrènes qui est inférieure à ce qu'elle est chez les témoins.

Plus récemment, Lucres Jansen et son équipe (Albus et al., 1982; Jansen et al., 1998; Jansen et al., 2000) ont travaillé sur le stress psychosocial. Sur 10 patients schizophrènes, comparés à 10 témoins, leurs travaux montrent que lors d'une épreuve consistant à parler en public, le cortisol salivaire était plus bas chez les patients que chez les sujets contrôles.

La réponse de cortisol à un stress physique a été trouvée inférieure à celle des témoins par Albus dans la même expérience que précédemment mais en utilisant le cold pressor test (voir p 75) et également par Kudoh et coll. (Albus et al., 1982; Kudoh et al., 2000) sur 22 patients schizophrènes comparés à 20 contrôles à la suite d'une opération chirurgicale bénigne (réduction de fracture). Par contre, Breier et coll. (Breier et al., 1988) ne trouve aucune différence de sécrétion de cortisol sur 10 patients et 8 témoins concernant la réponse au stress (ponction lombaire).

L'expérience de Lucres Jansen (Jansen et al., 2000) nous permet de montrer les résultats dans les mêmes conditions expérimentale d'un stress psychosocial (parler en publique) et d'un stress physique (vélo d'appartement) chez 10 patients schizophrènes comparés à 10 sujets contrôles. Il apparaît que le taux de sécrétion du cortisol est diminué par rapport aux témoins dans le cas d'un stress psychosocial et pas d'un stress physique. Cet article expérimental va servir de base à notre travail, nous le commenterons en discussion. On peut également noter que ces résultats ont été répliqués dans une population de sujets présentant un Multiple Complex Developmental Disorder (Jansen et al., 2000). Cette catégorie diagnostique proposée par Donald Cohen et qui pourrait être une forme de TED Nos plus en lien avec la schizophrénie que les autres troubles de type autistiques (Tordjman et al., 1997). Cette réplication est un argument en ce sens.

3. Les perturbations de l'axe HPA dans l'autisme

Les observations cliniques soulignent la fréquence des angoisses chez les enfants autistes, pouvant aller jusqu'aux attaques de paniques (Haag et al., 1995).

Au plan physiologique, il existe deux axes principaux de la réponse au stress : l'axe du système nerveux sympathique (noradrénaline et adrénaline) entraînant une réponse immédiate et l'axe hypothalamo-hypophysaire (ACTH, bêta-endorphines et cortisol) impliquée dans les mécanismes d'anticipation et de régulation. Notons que la dopamine se transforme, par une étape d'hydroxylation, en noradrénaline qui elle même permet la synthèse d'adrénaline avec une autre étape enzymatique. Il est également important de souligner que les bêta-endorphines plasmatiques sont issues du même précurseur hypophysaire que l'ACTH (à savoir la POMC) et ne passe pas la barrière hémato-encéphalique. Ces bêta-endorphines circulantes ne sont pas représentatives de l'activité

centrale des opioïdes (incluant les propriétés analgésiques) et doivent être considérées comme des neuro-hormones de stress au même titre que l'ACTH.

Les différentes recherches réalisées chez les patients autistes ont dosé les neuro-hormones de ces deux axes de réponse au stress dans les urines, le plasma ou la salive, mais ne les ont jamais étudiées de façon simultanée. Les mesures de cortisol urinaire reflètent le fonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophysaire car le recueil d'urine est réalisé dans une situation habituellement non stressante et sur plusieurs heures, contrairement aux prélèvements de sang qui correspondent à une situation de réponse au stress.

La réponse au stress du système nerveux sympathique (SNS) a été évaluée dans l'autisme à partir de dosages plasmatiques ou urinaires, d'adrénaline, de noradrénaline et de ses principaux métabolites (MHPG et VMA⁵). Les mesures de noradrénaline plasmatique apparaissent, de façon consistante, significativement plus élevées chez les patients autistes que chez leurs contrôles ; les mesures périphériques des autres neuromédiateurs du SNS font l'objet de résultats plus contradictoires (Minderaa et al., 1994). Les dosages urinaires sont cependant le plus souvent normaux, ce qui suggère que le fonctionnement de base du SNS n'est pas altéré. Enfin, il est intéressant de remarquer qu'il n'émerge pas non plus de consensus quant aux mesures périphériques de dopamine ainsi que pour les mesures périphériques ou centrales de ses principaux métabolites (DOPAC et HVA)⁶.

On peut noter que, pour le cortisol, les dosages urinaires ou plasmatiques apparaissent normaux dans toutes les études suggérant un fonctionnement normal de l'axe HPA. Les études les plus récentes rapportent une augmentation significative des BE périphériques dans l'autisme infantile (Tordjman et al., 1997).

Au total, les résultats des différentes recherches paraissent converger vers l'existence d'une réponse au stress anormalement augmentée chez les patients autistes, aussi bien au niveau du SNS (NA plasmatique élevée) qu'au niveau de l'axe HPA (BE périphérique élevée), alors que le fonctionnement de base des deux axes semble être normal.

Les études sont présentées dans le tableau 1.

⁵ 3-methoxy-4-hydroxyphenylethylglycol et acide vanillylmandelique

⁶ acide 3-4 dihydroxyphenylacétique et acide homovanillique

3.1. Fonctions basales

Le rythme circadien a été noté comme étant perturbé dans de nombreuses études (Hill et al., 1977; Hoshino et al., 1984; Hoshino et al., 1987; Yamazaki et al., 1975), sauf une (Richdale et Prior, 1992). Les résultats perturbés vont dans le sens d'une hyperactivité de l'axe HPA alors qu'il est retrouvé une non suppression au TSD de 50 à 85 % (Hoshino et al., 1984; Hoshino et al., 1987; Jensen et al., 1985; Richdale et al., 1992) .

Auteurs	Patients	Méthodes	Résultats
(Brambilla et al., 1984)	18 patients schizophrènes (5-14 ans)	17 hydroxycortisone avant et après ACTH Metopirone dans les urines	Baisse de la sécrétion de cortisol chez 25 % des sujets Baisse de la sécrétion d'ACTH dans 62,5 % des cas.
(Yamazaki et al., 1975)	7 patients autistes (6-10 ans)	Cycle du cortisol sanguin	Rythme perturbé chez tous les autistes
(Maher et al., 1975)	11 patients autistes vs 11 témoins sains (4-13 ans)	Réponse du cortisol à un stress à l'insuline	Augmentation de la réponse au cortisol chez les enfants autistes, pas de modification du cycle de base
(Hill et al., 1977)	6 enfants autistes (6-9 ans) vs 3 témoins sains	Cycle du cortisol sanguin	Rythme perturbé chez 4 autistes
(Hoshino et al., 1984)	14 enfants autistes	Test de suppression à la Dexamethasone	Non suppression chez 7/14
(Jensen et al., 1985)	13 enfants autistes (2-17 ans)	Test de suppression à la Dexamethasone	Non suppression chez 11/13
(Hoshino et al., 1987)	22 enfants autistes (moyenne 9 ans) vs 27 enfants sains et 6 adultes sains	Test de suppression à la Dexamethasone Cycle du cortisol	Perturbation du cycle chez 5 sur 12 autistes Non suppression chez les autistes (particulièrement si RM associé)
(Chamberlain et Herman, 1990)	5 enfants autistes vs 8 témoins sains	Cortisol sanguin Réponse cortisol à la naltrexone	Baisse des taux sanguin de cortisol chez les autistes Pas d'effet de la naltrexone sur le cortisol
(Aihara et al., 1989)	14 enfants autistes	Cycle du cortisol salivaire	Perturbation chez 11 autistes
(Sandman et al., 1991)	8 sujets autistes (26 ans) vs 13 sujets contrôles hospitalisés en institution vs 17 témoins sains	Cortisol sanguin Beta-endorphine sanguine	Taux sanguin sans différence entre groupes Baisse chez les autistes du taux de beta-endorphine
(Richdale et al., 1992)	14 patients autistes de haut niveau (4-14 ans) 19 sujets contrôles (9-19 ans)	Cycle du cortisol sanguin	Tendance à l'hypersécrétion chez les autistes, d'autant plus que niveau QI élevé Pas de perturbation du rythme circadien
(Tordjman et al., 1997)	48 patients autistes (10,7 ± 7.1 ans) 16 patients RM (8.5 ± 4.7 ans) 28 sujets contrôles (14.6 ± 8.1 ans)	Béta-endorphine plasmatique ;, ACTH et Cortisol sanguins	Augmentation des bêta-endorphines et de l'ACTH chez les autistes, particulièrement chez les patients les plus sévères.

Tableau 1 : Études expérimentales du fonctionnement de l'axe HPA dans des populations de sujets autistes.
(d'après Jansen et al 2001)

3.2. Test de stress

Les résultats sont dans l'ensemble inconstants.

Sur le plan métabolique, aucune réaction anormale n'a été relevée après administration de pyrogène (Yamazaki et al., 1975) alors qu'une réponse augmentée a été retrouvée après administration d'insuline (Maher et al., 1975).

D'un point de vue pharmacologique, l'injection de naltrexone a montré une réponse diminuée de l'axe HPA comparée à des témoins (Herman et al., 1988).

Après prélèvement sanguin, une augmentation des taux d'ACTH a été retrouvée dans une population autiste. La prise de sang étant considérée comme un stress, ces résultats suggèrent une augmentation de la réponse de l'axe HPA dans l'autisme (Tordjman et al., 1998). Une étude Lucres Jansen a montré qu'une population de 12 patients présentant un trouble envahissant du développement non spécifique avait une réponse diminuée par rapport aux témoins dans le cas de stress physique (Jansen et al., 1999) alors que les résultats pour le stress psychosocial étaient peu concluants.

Stress Nociceptif

Le stress nociceptif est, comme nous l'avons vu, une partie des composantes du stress. Il peut être exploré par des moyens neuroendocriniens mais en raison de ses particularités, son exploration est essentiellement électrophysiologique. C'est ce type d'exploration que nous allons présenter dans ce chapitre.

1. Les mécanismes du stress nociceptifs – R III.

Un stimulus nociceptif est un stimulus douloureux. La définition actuelle de la douleur, donnée en 1976 par l'Association Internationale pour l'Étude de la Douleur (International Association for the Study of Pain, I.A.S.P) fait le lien entre le phénomène physiologique de la douleur et sa traduction comportementale et psychologique : "La douleur est une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable associée à un dommage tissulaire présent ou potentiel". Plus encore, cette définition authentifie l'existence de douleur sans cause physique. La part subjective de la douleur est reconnue aussi bien au niveau de la perception que du vécu émotionnel de l'individu.

Avant d'aborder les liens entre stress nociceptif et pathologie, nous proposons un rappel concernant la physiologie de la douleur.

1.1. Les voies nociceptives

Les voies nociceptives comprennent l'ensemble des éléments du système nerveux qui ont pour fonction de détecter, transmettre, analyser, contrôler les informations générées par un dégât tissulaire et d'y apporter la réponse adaptée. Nous en présentons succinctement les aspects physiologiques.

Hors indications complémentaires, les informations contenues dans ce texte sont issues de 3 sources (Sandrini et al., 2005; Willer et al., 1995; Willer et al., 1993) .

1.1.1. Détection et transmission des stimuli douloureux

Les détecteurs spécifiques sont appelés nocicepteurs. Ils sont reliés à des fibres nerveuses (les afférences primaires) dont le corps cellulaire se situe dans le ganglion spinal appendu à la racine postérieure des nerfs rachidiens. Au niveau cutané, on retrouve du plus superficiel au plus profond : les nocicepteurs et les récepteurs au toucher, les récepteurs au froid et au chaud (dans le derme) et enfin les récepteurs à la pression. On individualise également les Flexor Reflex Afferents (FRAs, (Guieu, 1992 #484)) qui regroupe : (a) les mécanorécepteurs cutanés à seuil bas, (b) des afférents nociceptifs cutanés, (c) des afférents musculaires du groupe II, III et IV en enfin, (d) des afférents articulaires. Ces FRAs ont une convergence étendue avec les interneurons de la corne spinale et que le réseau inter-neuronale autour des FRAs permet un mécanisme de feed-back multi-sensoriel diffusant des informations des systèmes descendants et segmentaires. Ils forment donc un mécanisme de détection et un participant à la qualité de la réponse. La flexion n'est qu'un des aspects du système autour des FRAs.

On admet généralement que les messages nociceptifs sont transmis au niveau des terminaisons libres. On a individualisé des récepteurs spécifiques spécialisés dans la transduction et le codage des variations de pression qui leur sont appliquées. Les terminaisons libres (nombreuses, en moyenne 200 par cm²) sont des ramifications périphériques de fibres amyéliniques (les fibres C) et de fibres myélinisées de petit diamètre du groupe A (les fibres A δ).

On sait que les fibres cutanées se constituent de trois groupes de fibres :

Type de fibres	Gaine de myéline	Diamètre (en μm)	Vitesse de conduction	Transmission préférentielle (mais non exclusive)
A $\alpha\beta$	Importante	6-20	30-120 m/s	Véhiculent principalement le toucher et la pression
A δ	Faible	1-5	4-30 m/s	Connectant principalement les mécanonocicepteurs, sensible aux stimulations mécaniques intenses (pression, pincements, coupures)
C	Non	0,3-1,5	0,4-2 m/s	60-90 % des fibres afférentes cutanées. Connectant essentiellement des nocicepteurs polymodaux (stimulation intense mécanique, électrique ou thermique)

Tableau 2 : Type de fibres cutanées

Le neurogramme est l'examen qui permet, après la stimulation cutanée, d'enregistrer la composante de chacune des fibres dans la réaction nerveuse. On s'aperçoit qu'en fonction de l'intensité du stimulus, le recrutement des fibres se fait dans l'ordre suivant : A $\alpha\beta$, puis A δ (douleur localisée, supportable de type piquûre) et enfin, fibres C (douleur extrême, mal localisée, de type brûlure). Lors des douleurs importantes, et donc des stimulations importantes, le sujet est capable de discriminer la douleur "rapide" des fibres A δ et la douleur "lente" des fibres C.

Les fibres C constituent pour la transmission des stimuli nociceptifs le groupe le plus important. Elles sont connectées essentiellement à trois types de nocicepteurs :

1. Les nocicepteurs polymodaux A δ aux propriétés proches des fibres C.
2. Les mécanorécepteurs A δ présent uniquement dans la peau.
3. Les nocicepteurs du froid A δ

Il faut cependant signaler, ce qui complexifie nettement la situation, que les surfaces de ces récepteurs sont petites (0,01 à 1 cm²) et se recouvrent les unes des autres. On considère habituellement qu'une stimulation provoque toujours l'activation concomitante des nocicepteurs et des terminaisons périphériques des différentes fibres (A $\alpha\beta$, A δ et C). On note également qu'une stimulation conduit à un abaissement du seuil et une augmentation de la réponse lors d'une stimulation suivante, ce phénomène

est dit de sensibilisation et s'applique au champ du récepteur comme à son voisinage immédiat.

Par ailleurs, chaque muscle, ou groupe de muscles, impliqué dans le réflexe de flexion a des champs réceptifs cutanés séparés correspondant à des zones de la peau. Par exemple, les muscles proximaux disposent de larges champs réceptifs alors que ceux-ci sont plus étroits pour les muscles distants. Cela traduit une organisation médullaire au niveau des interneurons et a une signification fonctionnelle. En effet, la stimulation d'une zone particulière de la jambe va activer les muscles les mieux positionnés pour retirer la jambe de la source douloureuse.

1.1.2.. Médiateurs périphériques de la nociception

Les nocicepteurs que nous venons d'évoquer ont la propriété essentielle d'être également des chémorécepteurs. Il existe beaucoup de substances capables de sensibiliser les nocicepteurs, citons : bradykinine, les ions K^+ et H^+ issus des lésions tissulaires, histamine, sérotonine, prostaglandines et substance P. C'est cette dernière que nous étudierons plus précisément dans la mesure où elle intervient dans notre protocole expérimental.

La substance P (sP) est un peptide formé de 11 acides aminés qui se trouve en abondance dans les fibres fines périphériques. C'est essentiellement par son rôle périphérique dans la nociception que ce peptide est important. En effet, la libération de sP qui doit se produire localement par un réflexe d'axone, est responsable d'une vasodilatation qui est, elle-même, responsable d'une dégranulation des mastocytes et d'une libération d'histamine et d'un processus inflammatoire, l'inflammation neurogène, responsable d'une hyperalgie en tache d'huile caractéristique.

1.1.3. Mécanismes spinaux et systèmes de transmission

Les fibres afférentes atteignent le système nerveux central par les racines postérieures au niveau de la moelle. A ce niveau, on retrouve les neurones nociceptifs spécifiques et des neurones nociceptifs aspécifiques (les neurones convergents). Ces neurones vont

être à l'origine des faisceaux ascendants (principalement spinothalamique et spinoréticulaires) et vont participer à la réponse segmentaire et réflexe.

Les neurones à convergence répondent aux stimuli nociceptifs et à diverses stimulations mécaniques de faibles intensités. Ces neurones sont le siège d'influences convergentes excitatrices et inhibitrices diverses, ce qui est responsable de leur rôle dans les techniques antalgiques de massages ou stimulation transcutanée mais aussi dans le phénomène de contre irritation (voire plus loin). Leurs champs excitateurs cutanés sont suffisamment restreints pour permettre une localisation précise. Ils présentent, en général, un gradient de sensibilité se situant du centre du champ (sensibilité la plus importante) vers la périphérie. On observe une augmentation parallèle de la fréquence et de la durée des décharges des neurones à convergence lorsque l'on applique une stimulation croissante au centre de leur champ; cela traduit un codage de l'intensité du stimulus. Ces neurones sont activés par les trois types de fibres que nous avons détaillés ci-dessus ($A\chi\beta$, $A\delta$ et C). Il est important de noter que la périphérie du champ est inhibitrice, des stimulations appliquées à ce niveau sont capables d'inhiber les activités des neurones à convergence. Il faut cependant nuancer cette affirmation dans la mesure où il existe un phénomène de recouvrement spatial des champs. Enfin, les neurones à convergence peuvent être, comme les neurones spécifiquement nocicepteurs, activés par des stimuli nociceptifs d'origine viscérale ou musculaire (cf. phénomène de douleur projeté). Certains auteurs pensent qu'ils peuvent jouer un rôle important dans l'élaboration du schéma corporel par leur activité à l'interface des stimulations endogènes et exogènes.

L'hypothèse théorique de Noordenbos, Melzack et Wall (Noordenbos et Wall, 1981) postule que l'activité des neurones à convergence est sous la dépendance, non seulement des influences excitatrices, comme nous l'avons vu, mais aussi d'influences inhibitrices, périphériques ou segmentaires et/ou supraspinal. La théorie du "gate control" suppose que la transmission des messages nociceptifs est réglée par un effet de balance, la douleur ne survenant que lorsque l'équilibre est rompu. Cela peut se produire par excès de nociception ou par déficit du contrôle inhibiteur.

Les contrôles segmentaires sont sous la dépendance des fibres $A\chi\beta$ ou $A\delta$ selon les études, les effets inhibiteurs étant de nature métamérique, dérivant directement des propriétés des champs récepteurs des neurones de la corne postérieure.

Les contrôles supraspinaux (voir ci-dessous) proviennent essentiellement du tronc cérébral (principalement le nucleus raphe magnus situé dans le bulbe médiateur de la substance grise périaqueducale), mais aussi des thalamus, hypothalamus et cortex.

1.1.4. Mécanismes supraspinaux

Une lésion de la corne spinale provoque un réflexe de flexion plus intense et plus long traduisant l'existence d'inhibition supra-spinale. On retrouve principalement quatre faisceaux ascendants :

1. Le faisceau spino-thalamique joue un rôle important dans la transmission de la sensibilité thermo-algique chez l'homme. Sa projection est, grossièrement, thalamique.
2. Les faisceaux spino-réticulaires se projettent dans le bulbe.
3. Les faisceaux spino-mésencéphaliques interviennent dans la nociception et se projettent dans l'aire para brachiale latérale.
4. Le faisceau spino-solitaire se termine quand à lui dans le tractus solitaire qui reçoit, par ailleurs, de nombreuses afférences vagales.

Les fibres post-synaptiques des cordons postérieurs sont le système classique des voies somesthésiques (tactiles et kinesthésiques) et se projettent vers la formation réticulée, le mésencéphale et le thalamus. Les noyaux du thalamus postérieur (codage, identification et localisation du stimulus) renvoient l'information vers le cortex somato-sensoriel. La substance réticulée et les noyaux du thalamus médian renvoient l'information, d'une part vers le cortex cingulaire et l'insula qui interviennent dans l'attention, la vigilance et les émotions et d'autre part, vers le cortex frontal. Le rôle du cortex dans la nociception reste controversé.

L'état mental est connu pour avoir un rôle sur le réflexe de flexion. Hypnose, stress et attention sont traités plus bas.

1.2. La réponse motrice et le RIII

Les premières études systématiques chez l'animal et chez l'homme des réponses aux stimulations nociceptives datent de 1910. Sherrington a donné le nom de réflexe de flexion à la réponse observée chez le sujet à une stimulation douloureuse. En 1948, Kugelberg, grâce aux techniques électromyographiques, a mis en évidence le type de fibres mises en jeu. En 1973, Hugon va être le premier à distinguer deux types de réponses réflexes, nommés RII et RIII en fonction de leur latence, et fit le lien avec l'activation de fibres cutanées du groupe A. Les travaux de Ertkin, en 1975 et de Meinck en 1981 vont compléter cette description en observant une phase de « silence » entre les deux réponses.

Aujourd'hui, il est admis que la réponse nociceptive, la plus souvent étudiée au niveau du membre inférieur, par stimulation du nerf sural, l'enregistrement se faisant au niveau du biceps fémoral conduit à :

- Une réponse dite RII, précoce (40 à 60 ms), inconstante et mettant en jeu des fibres A β de large diamètre à seuil bas et non nociceptives.
- Une réponse dite RIII, tardive (85 à 120 ms), constante et large et mettant en jeu des fibres A δ de petit diamètre à seuil haut et nociceptives.

Des études ont permis de préciser le rôle des différentes fibres. Il semble que le RIII ne puisse se produire sans l'activation des fibres A δ (Wiesenfeld-Hallin et al., 1984), que les fibres C qui ont une action facilitatrice (Willer, 1983) ainsi que les A $\alpha\beta$ (Schomburg et al., 2000) jouent un rôle.

Le réflexe de retrait (RR) est un réflexe poly-synaptique et spinal multi-segmentaire qui induit une flexion synergique complexe du membre stimulé. La réponse motrice est celle d'un mouvement de retrait rapide qui constitue un mécanisme protecteur face à un danger possible.

Une corrélation forte a été mise en évidence sur les courbes stimulus-réponses entre les courbes de réponse de l'intensité douloureuse du stimulus et la taille de la courbe de réponse du RIII (Willer et Bathien, 1977). Dès lors, des études ont été menées, en particulier chez l'homme, pour mesurer à l'aide du RIII considéré comme « objectif », pour évaluer le seuil douloureux dans différentes pathologies. L'étude de la composante RIII du réflexe de flexion permet :

- D'étudier les aspects du processus douloureux au niveau spinal et supra-spinal.

- D'évaluer le rôle des neurotransmetteurs impliqués dans le contrôle de la douleur.
- D'étudier la pathophysiologie des syndromes cliniques caractérisés par la douleur chronique ou par une perception douloureuse altérée.

C'est ce dernier point qui a retenu notre intérêt dans le cas de notre travail concernant les schizophrénies et l'autisme.

Plus récemment, le RIII a été utilisé comme une sorte de vitrine du fonctionnement neurologique en jeu dans la locomotion car l'interconnexion neuronale impliquée dans le retrait est elle-même modulée par la transmission motrice descendante vers les motoneurones (Sandrini et al., 2005). En effet, le système FRAs est aussi impliqué dans le contrôle de la posture et de la locomotion (Grillner et al., 1995). Ce lien entre nociception, posture et locomotion passe par le réseau interneuronal des FRAs qui est modulé par la transmission de commandes motrices descendantes (Jankowska et al., 2002). Les études chez l'homme montrent que le réflexe de flexion, qui est par nature essentiellement étudié chez le sujet au repos, ne semblent plus se comporter comme un réflexe nociceptif dès lors que le sujet produit des contractions musculaires volontaires (Rossi et Decchi, 1994). Il apparaît que durant les mouvements volontaires, le réseau interneuronal des FRAs produit un feedback via des fibres segmentaires qui sont contrôlées au niveau supraspinal, en particulier par le faisceau cortico-spinal descendant (Capaday et al., 1999).

La figure 3 schématise les réseaux de sensibilisation périphérique et centrale dans la douleur.

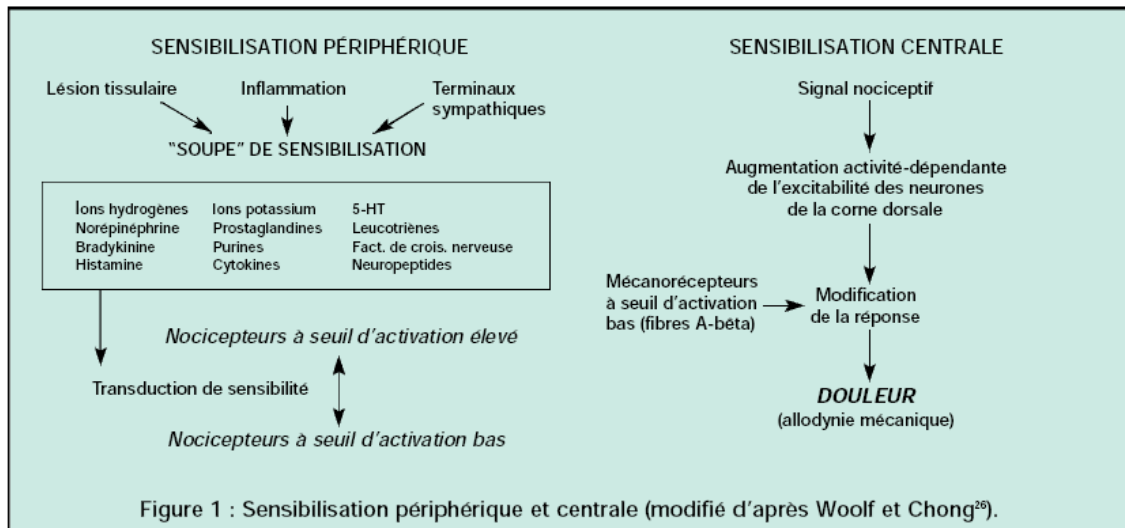


Figure 3 : Sensibilisation périphérique et centrale (sur www.iasp.org)

26. Woolf CJ, Chong MS. *Anesth Analg* 1993; 77:362–379.

1.2.1. Quel sont les facteurs connus modulant la réponse au RIII?

De nombreux travaux existent sur ce sujet et sont repris dans un travail récent (Sandrini et al., 2005). Nous ne détaillerons ici que ceux qui sont directement en rapport avec notre travail, en particulier lorsque l'autisme ou les schizophrénies peuvent être impliqués en raison d'hypothèses étiopathogéniques.

Les autres facteurs de variations du RIII sont visibles dans les tableaux X et X.

1.2.1.1. Stress et anxiété

Le stress est connu pour être un facteur d'analgésie (Terkelsen et al., 2004). La réponse végétative peut en être altérée, en particulier le rythme cardiaque, la fréquence respiratoire, mais surtout, il a été retrouvé que le fait de prévenir le sujet de l'imminence d'une douleur entraîne une diminution du RIII (Willer et Albe-Fessard, 1980). Les auteurs attribuent ce phénomène à l'existence d'une inhibition descendante médiée par

les opioïdes endogènes dans la mesure cet effet est réversible sous Naloxone. Cette inhibition du RIII pourrait être due à une activation de la formation réticulée qui a été retrouvée comme pouvant induire des variations somato-végétatives chez l'homme (Willer et al., 1980). La substance grise péri-acqueducale a été mise en cause dans l'inhibition des réponses réflexes face aux stimulations nociceptives dans des conditions hautement stressantes, cette « analgésie » étant bloquée par une lésion de cette zone (Field et al. 2000).

Par ailleurs, mis en condition en observant des images agréables, des sujets sains ont montré à la fois une diminution de la taille du réflexe et une diminution de la sensation douloureuse (évaluée par échelle analogique) (Rhudy et al., 2005). Ces résultats sont d'autant plus concluants que, dans la même étude, l'effet inverse est retrouvé avec des images désagréables.

Concernant l'anxiété en tant que qu'état pathologique, des travaux anciens (Willer, 1975) montrent que l'anxiété pourrait avoir un effet d'augmentation du seuil réflexe mais, récemment, ces résultats n'ont pas été retrouvés (French et al., 2005). La situation est donc plus compliquée qu'il n'y paraît et cela d'autant plus qu'une étude récente (Terkelsen et al., 2004) a montré que l'état de stress induit par des bruits désagréables pouvait avoir une action neurovégétative mais n'altérerait pas le RIII. Il paraît possible d'imaginer que seul le stress anticipatif d'un stimulus puisse avoir un effet électrophysiologique sur ce même stimulus. D'autres études sont nécessaires pour préciser les modes de mise en action de ces phénomènes.

1.2.1.2. Troubles attentionnels

L'attention portée à une stimulation douloureuse augmente la douleur reportée alors que la distraction la diminue (Arntz et al., 1993). Cette observation en accord avec le sens commun a été argumentée par des travaux en imagerie fonctionnelle qui ont montré que cet effet était en lien avec des structures cérébrales :

- Le cortex cingulaire antérieure
- La région orbito-frontale
- Le thalamus postérieur
- La substance grise péri-acqueducale (SGPA)

La MGPA est impliquée également, comme nous venons de le voir, dans la réaction au stress. Plusieurs auteurs ont suggéré que le cortex cingulo-frontal exerce une influence top-down sur la SGPA (Vallet et al., 2004) .

Même si la grande majorité des travaux a montré que la perception aigue de la douleur était augmentée lorsque l'attention était portée directement sur la douleur, quelques études ont montré des résultats contradictoires (Koegh et al., 2000). Cependant, il est à noter que ces travaux utilisaient le cold pressor test (p 75) et évaluaient la tolérance à la douleur qui n'est pas un indicateur direct de la perception douloureuse mais plutôt de la capacité à endurer, ou supporter, la douleur.

Jean-Claude Willer et son équipe ont étudié le RIII et la perception douloureuse dans une population de sujets sains alors qu'ils devaient effectuer une tâche de calcul qui les « divertissaient » du stimulus douloureux (Willer et al., 1979). Si la perception douloureuse était réduite dans le groupe distrait par rapport au groupe contrôle, le seuil du RIII était augmenté et son amplitude réduite. Utilisant une méthodologie différente et peu comparable, une étude récente n'a pas retrouvé d'effet de l'attention sur le reflex de retrait (Dowman et al., 2001).

1.2.1.3. Hypnose

L'hypnose est une technique reconnue de traitement et de prise en charge des douleurs chroniques, c'est aussi une technique symbolique des liens historiques et structurels entre la psychiatrie et la neurologie et de très nombreux travaux ont cherché à préciser ses mécanismes d'actions. En ce qui concerne les structures cérébrales, le cortex, le système limbique, la formation réticulée, les faisceaux descendants ainsi que la corne spinale ont été diversement impliqués.

Les effets de l'hypnose sur le RIII ne sont pas univoques. En effet, une étude du réflexe de flexion, sous hypnose, mesurant le RII et le RIII a montré que seul le niveau du RIII était diminué (Danziger et al., 1998) suggérant fortement un rôle des mécanismes descendants anti-nociceptifs de la corne postérieure (dans la mesure où il n'y avait pas de baisse généralisée de l'excitabilité des motoneurones alpha). Un autre travail a montré un RIII qui pouvait, dans des conditions d'hypnose, être soit diminué soit facilité (Sandrini et al. 2000). La facilitation, dans cette dernière étude, était liée avec une perception douloureuse (seuil subjectif) augmentée. La majorité des autres études

montre clairement une diminution du RIII. Il semble aujourd'hui admis que l'hypnose réduit la taille du RIII et augmente son seuil.

1.2.1.4. Neurotransmetteurs et modulation pharmacologiques

Dans la mesure où le réflexe de flexion dépend pour une part importante de commandes supra-spinales ainsi que de nombreux afférents périphériques, il paraît évident que de nombreux neurotransmetteurs entrent en jeu. L'interaction est d'autant plus complexe que leurs actions passent aussi par des substances telles que la substance P, le peptide Y ou encore la VIP. Il existe de très nombreux travaux sur l'effet des produits pharmacologiques sur le RIII. Certains sont particulièrement intéressantes pour nous dans la mesure où elles correspondent à des traitements ou des neurotransmetteurs impliqués dans l'autisme ou les schizophrénies.

1.2.1.4.1. Sérotonine

Le système sérotoninergique est impliqué au niveau des faisceaux descendants modulant la perception douloureuse dans le sens d'une profonde inhibition. Le noyau du raphe magnus est la zone centrale en cause et sa stimulation permet une latence augmentée et une amplitude diminuée du réflexe de flexion chez l'animal.

L'action de la sérotonine semble être médiée par un mécanisme complexe et intriqué à d'autres interactions biochimiques, ce qui fait que les études concernant les interactions entre sérotonine et douleur sont parfois assez contradictoires et difficilement synthétisables. Les études de substance pharmacologique (dothiepin, un antidépresseur agissant sur les récepteurs sérotoninergiques) montrent une augmentation du seuil du RIII et du seuil subjectif de douleur après 14 jours de traitement.

Il apparaît que l'on peut avec G. Sandrini (Sandrini et al., 2005) conclure que les voies sérotoninergiques descendantes possèdent un effet inhibiteur même si cet effet est complexe sur le réflexe de retrait.

Le système sérotoninergique a été aussi, impliqué dans l'étiopathogénie des schizophrénies. Les nouveaux antipsychotiques, tels que la clozapine, ont une affinité élevée pour le récepteur 5HT₂. De plus, les indoleamines (principalement le Lysergic

Diethylamide Acid, connu sous le nom de LSD) et les phenethylamines (par exemple la mescaline) qui sont des classes de drogues hallucinogènes ont des effets médiés par les récepteurs 5HT2 (Penington et al, 1994). Les effets du système sérotoninergique sont surtout en rapport avec les autres neurotransmetteurs.

1.2.1.4.2. Agonistes et antagonistes Alpha 2

Le système adrénergique supra-spinal possède un effet suppressif puissant sur le réflexe de flexion à un niveau spinal chez l'animal (Clarke et al., 2001). Les fibres noradrénergiques libèrent la noradrénaline (NA) au niveau de la corne spinale postérieure qui va activer directement les récepteurs adrénergiques spinaux, inhiber la libération du glutamate et de la substance P (par les terminaux afférents) et augmenter la libération de neurotransmetteurs inhibiteurs par les neurones de la lamina II.

Chez l'homme et au niveau de la réponse RIII, les résultats sont assez constants et montrent après injection de Clonidine une diminution dose-dépendante de l'amplitude, comme du seuil, du RIII (Barbeau et Norman, 2003).

1.2.1.4.3. Dopamine et apomorphine

Chez l'homme, une étude des effets de l'apomorphine sur le réflexe de flexion chez des sujets présentant des mouvements périodiques du membre montrent que des mécanismes dopaminergiques sont impliqués dans le contrôle spinal du réflexe (Paradiso et al., 2002). Après une injection sous-cutanée d'apomorphine, les mouvements périodiques et le réflexe étaient totalement abolis suggérant un mécanisme commun.

Cela présente un point d'intérêt particulier pour nous en raison d'une implication forte des circuits dopaminergiques dans l'étiopathogénie des schizophrénies. En effet, l'hypothèse dopaminergique suspectée dans les schizophrénies, est basée sur la notion d'efficacité clinique des Neuroleptiques. Dans les années 60, Carlsson et Lindqvist ont mis en évidence une augmentation de la teneur en dopamine cérébrale suite à la prise de

neuroleptiques (Carlsson et Lindqvist, 1963). Dix ans plus tard, en 1976, une corrélation très nette entre efficacité clinique des neuroleptiques et leur affinité pour les récepteurs D2 a été démontrée (Creese et al., 1976; Seeman et al., 1976). Par ailleurs, les agonistes dopaminergiques (types amphétamines) peuvent induire des états schizophréniques ou provoquer des aggravations symptomatiques chez les schizophrènes (Levy et al., 1993). L'hypothèse dopaminergique D2 était alors que les schizophrénies étaient dues à une augmentation de l'activité dopaminergique (ou à une hypersensibilité à la dopamine) (Snyder, 1972). Aujourd'hui, l'hypothèse dopaminergique postule plutôt qu'au lieu d'une hyperdopaminergie, il existerait des zones cérébrales présentant une hypodopaminergie (responsable des signes négatifs et cognitifs, principalement le cortex préfrontal (Dworkin, 1992 #411)) et des zones hyperdopaminergiques (en lien avec les signes positifs, principalement le système limbique (Carlsson, 1995 #350)). L'hypothèse est désormais un peu passée de mode. Pour une revue, voir (Duncan et al., 1999).

1.2.1.4.4. Glutamate-NMDA

Le rôle du glutamate dans la transmission de la douleur est fondamental. Le glutamate est le principal neurotransmetteur au niveau spinal et il active des récepteurs au glutamate de types très variés, en particulier le récepteur au N-Méthyl-D-Aspartate (NMDA). Au niveau de la corne spinale, la libération de glutamate par les nerfs périphériques est responsable de l'activation des récepteurs au NMDA qui jouent un rôle fondamental dans les douleurs chroniques (Baranauskas et Nistri, 1998). Ce phénomène est en lien avec une sorte de sensibilisation centrale des mécanismes nociceptifs qui conduit à une excitabilité facilitée des réponses synaptiques. Chez l'homme, la kétamine, un antagoniste des récepteurs au NMDA, induit une modification du profil de réponse du RIII et de la tolérance à la douleur (Guirimand et al., 2000). Lors de stimulation progressive jusqu'au seuil de douleur, on observe que la forme de la courbe, le seuil du RIII ainsi que les aspects subjectifs de la sensation douloureuse ne sont pas modifiés par rapport à l'injection d'un placebo, mais l'augmentation de la réponse réflexe et la sensation de douleur aux fréquences élevées (phénomène physiologique) étaient significativement diminuées (ou pas aussi importante) par

rapport au groupe contrôle. Ce phénomène de recrutement, de sensibilisation progressive, est considéré comme la traduction de l'activation des récepteurs au NMDA car il est réversible sous kétamine.

De façon intéressante pour notre propos, une co-localisation de récepteurs au NMDA et de ceux aux opioïdes dans la corne spinale et le cerveau (Mao et al., 1999). L'association d'antagonistes aux récepteurs au NMDA et de morphine semble avoir une action analgésique synergique et additive (Bossard et al., 2002) .

De même qu'il existe une hypothèse dopaminergique, le rôle du glutamate est régulièrement évoqué dans les schizophrénies. L'hypothèse glutaminergique vient, comme l'hypothèse dopaminergique, de l'observation clinique. Des substances antagonistes non compétitive du N-méthyl-D-Aspartate (NMDA), tel que le phencyclidine PCP et la Ketamine ont la faculté de provoquer des troubles psychotiques chez des sujets sains (Malhotra et al., 1996) ou de les aggraver chez les patients (Malhotra et al., 1997). L'hypothèse est donc qu'il existe un état hypofonctionnel du glutamate et des récepteurs au NMDA dans les schizophrénies.

Chez l'animal, on observe que les effets psychotiques déclenchés par la kétamine et le PCP chez le rat sont réversibles sous neuroleptique (PV) et d'autre part, les effets sont également comportementaux et cognitifs. En effet, l'administration sur quelques jours de PCP chez le rat et le singe a montré une diminution des performances à des tâches de mémoire de travail. On a retrouvé des preuves d'une réduction de la transmission dopaminergique dans le cortex préfrontal (Jentsch et al., 1997). Un traitement par neuroleptique (clozapine) a permis un retour à la normale (Jentsch et al., 1999).

1.2.1.4.5. GABA

GABA est le neurotransmetteur inhibiteur principal dans la corne spinale. Les benzodiazépines (agissant par les récepteur GABA de type A) potentialise l'effet inhibiteur du GABA et leur action sur le RIII a été étudiée (Willer et Ernst, 1986). De façon prévisible, l'effet inhibiteur et réducteur sur le RIII du stress induit par l'anticipation était annulé par les benzodiazépines à dose anxiolytique. De plus, ces molécules sont à même de réduire l'hyperalgie et la facilitation du RIII produite par la naltrexone. Les effets les plus probables sont centraux même si on peut suspecter des actions périphériques.

Succinctement, rappelons que le système GABA est aussi suspecté dans le mécanisme étiopathogénique des schizophrénies. En effet, cette hypothèse est basée sur des arguments cliniques et biologique (Wassef et al., 2003). Elle s'appuie sur, d'une part l'efficacité partielle des agents gabaergiques (tel que l'Acide Valproïque) et, d'autre part, sur l'existence d'un lien entre les neurones dopaminergiques et gabærgiques dans le cortex préfrontal qui exerce un rôle inhibiteur de neurones pyramidaux et présente une modification notable à l'adolescence, période de début de la pathologie (Weinberger, 1995).

1.2.1.4.7. Opioides

Les opioïdes endogènes jouent un rôle central dans le contrôle de la douleur et pour le réflexe de flexion chez l'homme (Willer et Bussel, 1980 ; Bossard et al., 2002). La morphine injectée en intra veineuse produit une inhibition du RIII ainsi qu'une augmentation du seuil de douleur, cet effet est dose dépendant et réversible totalement sous naltrexone Willer et al., 1985). Cet effet est médié par une action directe des opioïdes au niveau spinal. Il est à noter que dans des conditions normales, sans stimulus douloureux, la naltrexone n'a pas d'effet sur le RIII ce qui laisse supposer que le mécanisme d'action passe par une activation du système opioïdes endogène (Sandrini et al., 1999).

Dans l'autisme infantile, une hypothèse étiopathogénique autour du rôle des opioïdes endogènes a donné lieu à de très nombreuses publications et les résultats ont été contradictoires quand à l'étiopathogénie et un effet potentiellement positif de la naltrexone (pour revue, voir (Baghdadli et al., 2002; Malone et al., 2005)).

2. Schizophrénies et stress nociceptif

La pratique clinique auprès des patients souffrant de schizophrénie suggère fortement qu'ils présentent une forme de relative insensibilité à la douleur. Jeune interne j'ai été amené à pratiquer des opérations de petite chirurgie sur des patients qui présentaient des plaies lors de gardes de nuit. J'ai observé, alors qu'il était parfois difficile de leur proposer un produit analgésiant en raison de l'agitation psychomotrice qu'ils présentaient, que ces patients ne se plaignaient pas mais, surtout, qu'ils n'avaient aucune réaction visible susceptible de me suggérer qu'ils avaient mal. J'ai également eu l'occasion de suivre un patient qui est malheureusement décédé à la suite d'un accident de la voie publique. Ce patient a bénéficié d'une autopsie qui a montré une rupture lente de la rate, pathologie traumatique considérée comme extrêmement douloureuse. Cette rupture de rate avait été provoquée par l'accident et avait évolué sur deux semaines. Durant ces deux semaines, j'ai vu ce patient que je connaissais bien, et il n'a jamais émis le moindre signe de souffrance. Une analgésie, ou un phénomène de diminution de la réactivité à la douleur était-elle possible chez ces patients ? Ce point avait été relevé par Kraepelin qui observait que certains patients pouvaient se brûler avec une cigarette sans présenter de réaction particulière (Kraepelin, 1907). Bleuler a rapporté des observations identiques (Bleuler, 1964; Bleuler et al., 1911). Nous avons donc souhaité faire une revue de la littérature depuis les années 50 sur le sujet de la réactivité à la douleur dans les schizophrénies.

Pour identifier les articles, nous avons utilisé le moteur de recherche Medline/Oldmedline du début des années 50 à 2006. Nous avons choisi les mots clefs en rapport avec notre sujet : douleur, psychoses, schizophrénie associés aux termes recommandés par l'IASP en lien avec la douleur : hyperalgie, hypoalgie, analgésie, allodynie, causalgie, anesthésie douloureuse, dysesthésie, hypoesthésie, neuropathie, paresthésie, nocicepteurs. Ce travail préliminaire a permis de distinguer 425 articles. De ce groupe, 361 ont été facilement exclus dans la mesure où ils ne mentionnaient que brièvement un mot clef de notre recherche et n'étaient pas en rapport avec notre sujet. Parmi les articles restants, 13 étaient des travaux généraux sur la douleur qui n'évoquaient les schizophrénies qu'à titre d'exemple faisant référence à d'autres travaux. Au final, notre recherche bibliographique a permis d'identifier 48 articles que

nous avons classés en 4 groupes : (i) 9 articles à propos d'un ou quelques cas, (ii) 21 articles cliniques ou épidémiologiques, (iii) 15 articles expérimentaux et enfin, (iv) 3 revues de la littérature.

2.1. Travaux cliniques

Le délai de prise en charge est un élément important du pronostic en chirurgie. Il a été observé que les patients schizophrènes pouvaient fréquemment être pris en charge tardivement pour des affections somatiques en raison de plaintes faibles ou inadaptées et que cela pouvait être responsable de complications (Bickerstaff et al., 1988). C'est donc souvent de chirurgiens que sont venues les observations cliniques et les travaux épidémiologiques visant à mettre en évidence ce phénomène.

Les observations cliniques de quelques cas sont souvent, mais pas exclusivement, chirurgicales. Elles décrivent toutes une diminution de la réactivité comportementale à la douleur chez des patients schizophrènes (Apter, 1981; Bickerstaff et al., 1988; Fishbain, 1982; Geschwind, 1977; Katz et al., 1990; Lewis, 1937; Murthy et al., 2004; Rosenthal et al., 1990; West et Hecker, 1952). Ce type d'observation, en lien avec celles de Kraepelin et de Bleuler, n'ont pas valeur de preuve mais elles attirent notre attention sur ce phénomène.

On retrouve aussi des articles étudiant les plaintes douloureuses dans des populations de patients schizophrènes (Delaplaine et Ifabumuyi, 1978; Goldfarb, 1958; Kuritzky et al., 1999; Varsamis et Adamson, 1976; Watson et al., 1981). Toutes les études que nous avons trouvées dans ce cadre, sauf deux (Delaplaine et al., 1978; Kuritzky et al., 1999), ont été conduites sur des populations relativement réduites (31 à 78 patients) ou sans groupes contrôles. Cependant, leurs conclusions vont toutes dans le sens d'une absence ou diminution de plainte douloureuse pour une majorité de patients (52 à 80 %). L'étude de Delaplaine (Delaplaine et al., 1978) est conduite sur 227 admissions consécutives en hôpital psychiatrique sans groupe contrôle. Les auteurs retrouvent une forte association entre la présence de troubles psychiatriques et l'existence de plaintes concernant une douleur, notons que cette association est moins marquée lors de pathologies sévères, en particulier les schizophrénies. Une étude récente (Kuritzky et al., 1999), avec groupe contrôle et échantillon suffisant compare 108 patients schizophrènes selon les critères du DSM IV à 100 sujets témoins sains à l'aide d'un questionnaire concernant les céphalées. Ce questionnaire visait à préciser le type, la localisation, la durée, la

fréquence et les symptômes associés. Si aucune différence n'a été retrouvée entre les deux populations en ce qui concerne la fréquence de la plainte pour céphalalgie, il apparaît que les sujets schizophrènes limitent leurs plaintes alors même qu'ils sont en mesure d'en donner une description aussi précise que les témoins. Ce travail est intéressant car il introduit la notion d'une distorsion de la sensation douloureuse plutôt qu'une analgésie.

L'association de la schizophrénie à une pathologie somatique pouvant provoquer des douleurs a permis d'étudier la réactivité et la sensibilité à la douleur des patients (Hussard, 1965, 1966; Lieberman, 1955; Marchand, 1955; Marchand et al., 1959). Chez des patients schizophrènes souffrant d'ulcère perforé (n=8), d'appendicite aiguë (n=12) ou d'infarctus du myocarde (n=26), Marchand et ses collaborateurs ont rapporté que la douleur n'était présente que chez respectivement 80, 60 et 18 % des patients alors qu'elle était habituellement présente entre 90 et 95 % chez les sujets sains (Marchand, 1955; Marchand et al., 1959). Des données similaires ont été retrouvées dans une autre étude comparable (7 patients souffrant de douleur sur un total de 56 patients présentant une thrombose coronarienne (Lieberman, 1955). Le travail d'Hussard est particulièrement remarquable puisqu'il reprend les données issues de 1275 autopsies de patients schizophrènes décédés (Hussard, 1965, 1966). Il rapporte que un tiers des patients sont décédés soudainement après 40 ans et que les protocoles d'autopsies montrent que ce phénomène peut être expliqué par l'existence d'infarctus peu douloureux chez 60 % des sujets mais aussi par la rareté des épisodes d'angine de poitrine (comme alerte) chez ces patients.

Deux études se sont intéressées à la fréquence des céphalées après ponction lombaire chez les sujets schizophrènes. Le groupe contrôle était constitué de sujets ayant des troubles neurologiques (Ballenger et al., 1979; Torrey, 1979). Dans la première étude (Ballenger et al., 1979), les effets de 84 ponctions lombaires chez 36 patients neurologiques ont été comparés à 74 ponctions lombaires chez 26 schizophrènes. Les céphalées dans le groupe de patients schizophrènes n'étaient pas moins fréquentes mais de durée plus courte ($p < 0.01$) et moins sévère ($p < 0.05$) que dans le groupe témoins. Dans cette étude, 14 sujets sains ont bénéficié d'une ponction lombaire (!) présentant une incidence de céphalée supérieure (35%) que dans les deux groupes de sujets malades ($p < 0.001$). L'autre étude compare 26 sujets sains à 108 patients schizophrènes et trouve des résultats similaires (Torrey, 1979). Au total, ces deux études ont retrouvé

une incidence, une durée et une sévérité plus faibles de céphalée après ponction lombaire chez les sujets schizophrènes comparés à des témoins sains.

Les patients présentant une douleur chronique sont une population de choix pour étudier les troubles psychiatriques. Neuf études se situent dans ce cadre (Chaturvedi, 1987; Fishbain et al., 1986; Gittleson, 1961; Magni et Merskey, 1987; Mather et al., 1992; Merskey, 1965; Philips et Hunter, 1982; Reich et al., 1983; Remick et al., 1983; Spear, 1967). Toutes ces études montrent que la schizophrénie apparaît comme le diagnostic psychiatrique le plus fréquent dans les populations de sujets souffrant de douleurs chroniques étudiées. De plus, à l'exception de deux études (Gittleson, 1961; Philips et al., 1982), toutes montrent également que la prévalence des plaintes douloureuses est plus importante chez les patients schizophrènes que pour les autres pathologies psychiatriques. Il est remarquable que ces deux études non concordantes se soient intéressées aux céphalées chroniques qui sont le symptôme le plus fréquemment reporté dans les populations de sujets schizophrènes.

Au total, les observations et les études cliniques sont remarquablement concordantes pour mettre en évidence une baisse de la réactivité et de la sensibilité à la douleur chez les sujets présentant une schizophrénie. Quelques travaux apportent des arguments dans le sens d'une distorsion de la sensation douloureuse.

2.2. Travaux expérimentaux

Cinq études examinent la réponse des patients schizophrènes à une douleur thermique (Dworkin et al., 1993; Hall et Stride, 1954; Kane et al., 1971; Malmö et al., 1951). La douleur thermique a été utilisée de différentes façons mais l'une des plus intéressantes est celle basée sur la théorie de la détection du signal (Signal Detection Theory (SDT), appelée aussi Sensory Decision Theory (Clark et Mehl, 1971; Dworkin et al., 1993). Cette approche apporte la notion de discriminabilité définie par la capacité d'un sujet à discriminer les différentes intensités d'un stimulus thermique et à le reporter sur une échelle (Clark, 1974). La discriminabilité décroît lors de la prise de médicaments analgésiques (Yang et al., 1979) et elle est considérée comme une évaluation indirecte de la sensibilité à la douleur en rapport avec les fonctions neurovégétatives. De plus il est démontré que l'expérience douloureuse rapportée par un sujet peut être modifiée par des facteurs psychologiques ou d'ambiance lors de l'expérience, alors que la discriminabilité ne varie pas dans ce cas là. Les résultats montrent que si on les compare aux sujets contrôles, les patients schizophrènes rapportent moins d'expériences douloureuses alors même que leur discriminabilité est préservée ce qui peut être interprété comme une indication que les patients schizophrènes ne présentent pas une réelle analgésie (Dworkin et al., 1993).

Quatre études plus anciennes utilisent des méthodes qui aujourd'hui seraient critiquables pour des raisons éthiques ou méthodologiques, et qui de plus sont difficilement comparables avec les études récentes en raison d'une évolution des critères diagnostiques (Albus et al., 1982; Earle et Earle, 1955; Maricq et Edelberg, 1975; Merskey et al., 1962) (Earle, 1955 #415; Merskey, 1962 #651; Maricq, 1975 #630; Albus, 1982 #271). Albus a étudié de façon indirecte la douleur chez les patients schizophrènes (Albus et al., 1982). Son travail est axé principalement sur les fonctions végétatives chez 12 sujets comparés à 63 sujets contrôles sains. Il utilise, entre autres, le test de pression à froid (cold pressor test) qui consiste à plonger alternativement chaque pied dans l'eau froide durant 40 secondes. Il mesure des constantes neuro-végétatives et électrophysiologiques : EMG, EEG, fréquence cardiaque, le niveau de « palmar skin conductance », la fréquence respiratoire et la température cutanée digitale. Les résultats montrent une augmentation de la réponse des patients par rapport aux témoins pour l'EMG, la fréquence cardiaque et le niveau de « palmar skin conductance » suggérant

que les patients présentent une plus haute activation végétative non spécifique et une capacité réduite à réagir aux stimuli externes. Les études de Merskey (Merskey et al., 1962), Earle (Earle et Earle, 1955) ou Maricq (Maricq et Edelberg, 1975) ont utilisé des stimuli variables (douleur liée au froid, douleur électriques, pressions diverses ou des situations douloureuses imaginées ou suggérées aux sujets). Toutes ces études sont concordantes et montrent que, comparés à des sujets sains, les patients schizophrènes présentent une réactivité diminuée à la douleur.

A notre connaissance, la douleur électrique a été utilisée pour la première fois chez des patients schizophrènes par Bender et Schilder en 1930 (Bender et Schilder, 1930). Nous avons trouvé sept études dans ce champs de recherche (Blumensohn et al., 2002; Buchsbaum et al., 1984; Collins et Stone, 1966; Davis et al., 1979; Guieu et al., 1994; Kudoh et al., 2000; Sappington, 1973). Toutes utilisent de faibles stimulations électriques pour observer ensuite la réaction des patients. En général, un signal lumineux avertit le sujet puis est immédiatement suivi par un choc électrique. Après plusieurs séries de signaux et de chocs, le signal seul est présenté au sujet (parfois également suivi du bruit caractéristique du choc électrique mais sans le choc lui-même). La première stimulation est alors comparée aux suivantes dans ce paradigme expérimental de type de comportement conditionné. Le seuil de douleur apparaît plus élevé chez les patients schizophrènes que chez les sujets sains.

Deux études expérimentales récentes ont utilisé ce protocole avec quelques modifications méthodologiques. La première, à partir d'une population de patients post opératoires se composant de 50 patients schizophrènes chroniques comparés à 25 sujets contrôles sains, va montrer que les patients ont une augmentation de la perception du seuil de douleur mais une diminution de la douleur ressentie (évaluée à l'aide d'une échelle visio-analogique) (Kudoh et al., 2000). Ces résultats suggèrent une baisse de la sensibilité à la douleur chez les patients schizophrènes. La seconde étude utilise une douleur dentaire provoquée électriquement (technique utilisée en routine pour tester la vitalité d'une dent) (Blumensohn et al., 2002). L'étude est conduite sur 25 patients schizophrènes comparés à 29 sujets contrôles sains appariés par l'âge et le sexe. Le seuil de sensation douloureuse (seuil de reconnaissance de la douleur, SSe), le seuil de douleur (seuil d'expérience douloureuse, SDo) et la tolérance à la douleur (durée de l'expérimentation sachant que le sujet arrête lorsqu'il a trop mal pour continuer, TDo) sont relevés ainsi qu'une mesure à l'aide d'une échelle visio-analogique de la douleur perçue durant l'expérience, EVA. Ce paradigme expérimental très complet a permis de

montrer que Sse, TDo et SDo étaient significativement plus élevés chez les patients que chez les contrôles alors que les EVA étaient finalement identiques. Ces résultats, là encore, suggèrent une sensibilité à la douleur plus faible mais une évaluation subjective identique à celle des sujets contrôles.

Comme on aura pu le constater à la lecture du descriptif des paradigmes expérimentaux, l'évaluation est essentiellement subjective même si elle n'est pas toujours présentée comme telle. Une étude a essayé de s'affranchir des contraintes de la subjectivité en utilisant le réflexe RIII (Guieu et al., 1994). Cette étude, portant sur 10 patients comparés à 10 sujets témoins n'a pas réussi à trouver de différence entre les deux groupes en ce qui concerne le seuil du RIII. Ces résultats intéressants seront commentés dans la discussion.

Tableau 3: Main Studies on Pain Sensitivity or Reactivity in Patients with Schizophrenia (Bonnot et al., 2007)

Authors	Type of painful stimulus	Pain assessments and measures	Sample size : patients with schizophrenia / controls	Age of patients with schizophrenia (years)	Results
Bender and Schilder 1930 ⁵⁵	Electric stimulation: Light signal associated with electric shock compared to light signal only	Clinical description of behavioral pain reactivity	16 (mostly catatonic) / no control group	Adults (23-58 for those described)	Reactivity is retarded and incomplete. Emotional and breathing reactions are present
May 1948 ⁵⁶	Painful pinch on the face near mastoid process	Pupillary dilatation considered as positive response	343 / 100 healthy controls	All < 55	Positive response in 66 % of patients vs 83 % of controls
Malmo et al., 1951 ⁵⁷	Thermal stimulation	Subject pressing a button when heat applied to the forehead became too painful	17 / 27 healthy controls	All < 60	Patients with schizophrenia pressed the button and withdrew less frequently than controls
Hall and Stride 1954 ⁴⁹	Thermal stimulation	Pain level verbally reported and observation of behavioral pain reactivity	14 / 256 neurotic patients	All < 60	Increased verbal report of pain and pain reaction in patients with schizophrenia
Earle and Earle 1955 ³³	Cold pressor test: blood pressure examination after immersion in water at 37°C and 4°C	Increased blood pressure produced by the cold water immersion (cold pressor response)	36 / 10 patients with non-schizophrenic psychosis/ 15 healthy controls	Mean : 34.6 Range : [15-73]	33% of patients with schizophrenia showed no cold pressor (especially the paranoid patients) response, 66% showed a response of 5 mm or less (especially the hebephrenic patients). The two control groups showed a higher response than the schizophrenic group
Merksey et al., 1962 ³⁴	Soft pinprick in several areas and pressure algometer (wooden plumber)	Behavioral reactivity scales	80 (12 with paranoid symptoms) / no control group	Range [25-64]	Paranoid and high phenothiazine doses patients react less than other patients in the two experimental situations then other patients
Collins and Stone 1966 ⁵²	Electric stimulation	Verbal report, sensation and pain threshold, Length of tolerance	18 / 56 healthy controls	Mean : 32.82 ± 13.14 SD Range : [20-54]	Increased sensation threshold in patients compared to controls. No difference for pain threshold and tolerance
Kane et al., 1971 ⁵⁸	Thermal stimulation	Verbal report	30 / 15 healthy controls	Mean : 32.6 Range : [20-62]	Compared to controls, paranoid patients were less sensitive and hebephrenic patients were more sensitive
Sappington 1973 ³¹	Electric stimulation	Verbal report and pain tolerance	60 / no control group	Mean : 29.6 Range : [22-70]	Pain tolerance was less important paranoid patients than hebephrenic patients
Maricq and Edelberg 1975 ³⁰	Two sessions of cold pressor test (during a maximum of 60s unless subject stop the test) separated by a period of elevated temperature in the examination room.	Verbal report for cold pressor test and Electrodermal recovery rates (ERR)	28 unmedicated patients/ 27 healthy controls	Mean : 43.0 ± 7.6 SD	No significant difference between patients and controls for EER after cold pressor tests
Authors	Type of painful stimulus	Pain assessments and measures	Sample size : patients with schizophrenia / controls	Age of patients with	Results

schizophrenia (years)

Davis et al, 1979-80 and 81 ^{32,59,60}	Electric stimulation : 1 ms computer controlled stimulation on the left forearm.	Verbal reports: Response : milli-amperage noxious level assessed by subjects. Insensitivity is defined by the absence of discrimination between the pleasant and unpleasant conditions. Electrophysiological rates: Somatosensory evoked potentials (Clarke et al.)	17 unmedicated patients / 17 healthy controls	Mean : 26	Patients were significantly more insensitive to painful stimuli than controls. Verbal report was lower in patients. Patients had lower amplitude-intensity slopes for SEP than controls.
Albus et al., 1982 ⁶¹	Cold pressor test : each foot into ice water for 40 seconds	EMG, EEG, palmar skin conductance level (PSCL) and response (PSCR) Finger temperature (FT) and pulse amplitude (FPA) Heart rates (HR) and respiratory volume (RV) Plasma cortisol by catheter	12 / 63 healthy controls	Mean $\pm$ SD: 34 $\pm$ 8.5	No difference was found between patients and controls for EEG, PSCR, FPA and RV SCL, EMG, HR and cortisol were significantly higher in patients compared to controls
Buchsbaum et al., 1984 ⁶²	Electric stimulation During 34 minutes 1/s series of unpleasant electrical stimuli to the forearm.	Scanner analysis of cerebral glucose in the brain	16 unmedicated patients / 11 with affective disorder /19 healthy controls	Mean $\pm$ SD: 28.3 $\pm$ 7.7	Less significant anteroposterior glucose gradients in patients compared to controls Relative hypofrontal function in patients compared to controls
Dworkin et al., 1993 ⁵³	Thermal stimulation by brief pulse of increasing or decreasing heat on the forearm.	Verbal report of pain: Signal detection theory classical measures: 1. sensory discrimination (Currie et al.) 2. response criterion (RC)	13 unmedicated for at least 4 weeks / 19 healthy controls	Mean : 35	Patients show significant poorer SD than controls but no difference in RC Higher RC was present in patients with more intense affective clinical experience
	Thermal stimulation by a dolorimeter. Six stimuli of different intensity were randomized.	Idem	13 / 13 with mood or bipolar disorders / 32 healthy controls	Mean : 26.6	There were no significant difference for any measure between patients with schizophrenia and patients with bipolar disorder or depression and between patients and controls The only significant correlation was between schizophrenia premorbid adjustment and RC
Guieu et al., 1994 ⁵⁴	Electric stimulation by surface electrodes positioned apart the retromalleolar gutter opposite to the sural nerve. Reflex motor activity recorded near the ipsilateral femoral biceps.	RIII reflex (reflecting pain sensation level)	10 / 10 healthy controls	Mean : 35	This study failed to found any difference between patients and controls for the nociceptive threshold

Authors	Type of painful stimulus	Pain assessments and measures	Sample size : patients with schizophrenia / controls	Age of patients with schizophrenia (years)	Results
Hermesh et al., 2000 ⁵⁰	Thermal stimulation by walking on a motor-driven treadmill in a chamber with elevated temperature (40°C)	Rectal temperature, heart rate, skin temperature and blood pressure	8 patients with antipsychotic drugs / 8 healthy controls	Mean ± SD: 31.5 ± 6.5	Significant higher rise in rectal and skin temperature in patients compared to controls. No difference in other measures
Kudoh et al., 2000 ⁵¹	Electric stimulation Transcutaneous electric stimulation (0 to 10 mA)	Verbal report of pain: 1. Current perception threshold 2. Visual analogue scale	25 patients with pentazocine / 25 patients with pentazocine + haldol / 25 healthy controls	Mean ± SD: 47.0 ± 2.1	Patients had an increased current perception threshold (p<0.001) and a lower visual analogue scale score (p<0.05) No difference between the two groups of patients
Blumensohn et al., 2002 ⁴⁸	Electric stimulation Acute pain stimulation by electric tooth vitality scanner.	Verbal report of pain: 1. Sensation threshold indicated by the subject 2. Pain threshold and pain tolerance 3. Visual analogue scale	25 / 29 healthy controls	Mean ± SD: 19.1 ± 2	Sensation threshold, Pain threshold and tolerance levels were significantly higher in patients than normal control (p<0.001 for all measures) Visual analogue scale measures showed no significant difference

Table 1
RIII reflex changes during several physiological conditions in healthy subjects

Physiological conditions	RIII reflex		Authors
	Threshold	Size	
Hypnosis	Increased	Reduced	Hernandez-Peon et al. (1960), Hagbarth and Finer (1963), Kiernan et al. (1995), Zachariae et al. (1998), Danziger et al. (1998a), Sandrini et al. (2000a)
Sleep	Increased (mainly in NREM)		Baldissera et al. (1966), Sandrini et al. (2001)
Stress	Increased/unvaried*	Reduced/unvaried*	Bathien (1971), Willer (1975), Akil et al. (1976), Willer (1980), Willer et al. (1981), Willer and Ernst (1986), Terkelsen et al. (2004)*
Distraction/attention	Increased/unvaried*	Reduced/unvaried*	Bathien and Hugelin (1969), Willer et al. (1979b), Dowman (2001)*
Age	Increased with age		Vecchierini-Blineau and Guihneuc (1982), Sandrini et al. (1989)
Gender	Reduced temporal summation threshold		France and Suchowiecki (1999), Serrao et al. (2004)
Menstrual cycle	Reduced during luteal phase		Tassorelli et al. (2002)
Circadian variation	Reduced in early morning, increased at midnight		Sandrini et al. (1986a)
Physical activity	Increased		Gukeu et al. (1992a)
Cardiac activity	Increased during systole, decreased during diastole	Reduced during systole, reduced during diastole	Edwards et al. (2001, 2002)
Gastric and rectal distension	Increased	Reduced	Bouhassira et al. (1994, 1998)

Table 2
Effect of the various pharmacological substances on RII reflex excitability in humans

Substances	RII excitability	Authors
Opiatergic drugs		
Agonists	Inhibition (reversed by naloxone)	Willer and Bussel (1980)
Morphine		Willer (1985)
Fentanyl		Willer et al. (1985)
FK 33-824		Willer et al. (1986b)
Antagonists		Chabal et al. (1989)
GB 52	Unvaried	Kwasucki (1990), Le Bars et al. (1992), Bossard et al. (2002)
Serotonergic drugs		
Agonists		Willer et al. (1982b)
Indalpine	Inhibition	Sandrini et al. (1986b,c)
Tegaserod	Reduced inhibition induced by rectal distension	Coffin et al. (2003)
Amytriptiline	Inhibition	Sandrini et al. (1993b)
Dothiepin	Reduced inhibition induced by DNICs	
Antagonists		
Ritanserlin	Inhibition	
Adrenergic drugs		
Agonists	Inhibition	Remy-Neris et al. (1999), Barbeau and Norman (2003)
Dopaminergic drugs		
Agonists		Paradiso et al. (2002)
Apomorphine	Inhibition	
GABAergic drugs		
Agonists		Muller et al. (1987)
Baclofen		Mertens et al. (1995), Parise et al. (1997), Dachy and Dan (2002, 2004)
Glutamatergic drugs		
Antagonists		Arendt-Nielsen et al. (1994, 1995)
Ketamine	Reduced temporal summation	Petersen-Felix et al. (1995), Poulsen et al. (1995), Guirimand et al. (2000), Bossard et al. (2002)
Others		
Capsaicin	Increased	Gronroos and Pertovaara (1993)
NSAIDs	Inhibition	Willer and Bathien (1977), Willer and Harrewyn (1987), Willer et al. (1989b), Piletta et al. (1990, 1991), Guieu et al. (1992b), Sandrini et al. (1992a, 2002)
Nefopam hydrochloride	Inhibition	Guirimand et al. (1999)
Flupirtine	Inhibition	Timmann et al. (1995)
Tizanidine	Inhibition	Delwaide and Pennisi (1994)

3. Autisme et stress nociceptif

Des observations cliniques rapportent une apparente diminution de la réactivité à la douleur, voire même une analgésie chez certains enfants autistes (absence de réflexe nociceptif comme par exemple, absence de réflexe de retrait de la main du feu, absence de protection des zones cutanées douloureuses ou absence de position antalgique, fractures passant inaperçues, etc.) (Baranek et Berkson, 1994; Gillberg et al., 1985; Nader et al., 2004; Willemsen-Swinkels et al., 1995). L'hypothèse d'une augmentation d'activité centrale des opioïdes (en particulier, comme nous l'avons vu, les β -endorphines) a alors été mise en rapport avec la diminution de la réactivité » à la douleur observée chez les patients atteints d'autisme. Cette augmentation d'activité des β -endorphines a été évoquée sur deux arguments principaux :

L'existence d'une similitude entre les troubles autistiques et les symptômes de dépendance aux opiacés ainsi que les comportements apparaissant chez l'animal après injection de β -endorphines (Sandman et al., 1991).

Des études préliminaires qui suggéraient un effet thérapeutique des antagonistes exogènes des β -endorphines sur les principaux troubles autistiques dont les automutilations et les stéréotypies.

Cependant, les études en double aveugle n'ont pas confirmé cette efficacité (Sandman et al., 1991; Willemsen-Swinkels et al., 1995). Plus encore, des travaux récents montrent chez les enfants autistes soumis à un stimulus nociceptif (par exemple une prise de sang, à la fois une réaction neurovégétative (augmentation du rythme cardiaque ou de la fréquence respiratoire) et une expression comportementale (différente du sujet sain en raison des caractéristiques du trouble autistique) (Nader et al., 2004; Tordjman et al., 1999; Tordjman et al., 2004). Ces travaux suggèrent que l'apparente insensibilité à la douleur constatée chez les enfants autistes serait moins à mettre en lien avec une véritable analgésie qu'avec une expression comportementale différente de la douleur due aux troubles autistiques, en particulier dans le domaine de la communication (Tordjman et al., 1999; Tordjman et al., 2004). Il n'existe cependant à notre connaissance aucun travail de recherche évaluant la sensibilité à la douleur à l'aide de technique objective, comme le réflexe RIII utilisé dans ce travail.

Hypothèses et Objectifs

Hypothèses

1. Il existerait une réponse anormalement élevée du cortisol chez les patients autistes et schizophrènes à début précoce (SDP) pour les situations de stress psychosocial mais pas dans celles de stress physique.
2. L'apparente insensibilité à la douleur observée chez les patients autistes et SDP ne relèverait pas d'une analgésie endogène.
3. Dans les situations de stress algique ou nociceptif, il existerait une dissociation, chez les patients autistes ou SDP, entre d'une part, une expression des émotions réduite et, d'autre part, des réponses au stress du système nerveux végétatif (SNV) anormalement augmentée, ainsi que d'autres réponses biologiques internes (neurophysiologiques).

Objectifs

Objectif général:

Mettre en évidence chez les patients autistes et SDP des réponses anormalement élevées au stress, en particulier dans les situations de stress psychosocial ou nociceptif.

Objectifs spécifiques

1. Etudier le rythme circadien du cortisol salivaire qui reflète le fonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophysiaire (HPA) dans les SDP.
2. Mettre en évidence une réponse anormalement élevée de l'axe HPA (étude du cortisol) à la situation de stress psychosocial mais pas à la situation de stress physique chez les patients SDP.
3. Obtenir, grâce à l'étude du réflexe RIII, une mesure objective de la perception de la douleur chez les patients autistes et SDP; l'objectif sera de mettre en évidence que le seuil du réflexe RIII n'est pas anormalement abaissé chez les patients autistes ou SDP.
4. Mettre en évidence des réponses du SNV, à la suite d'un stimulus nociceptif, anormalement augmentées aussi bien chez les patients autistes que SDP, alors que l'expression verbale et émotionnelle serait diminuée.
5. Mettre en évidence une dissociation entre les réponses comportementales extériorisées à la douleur et la réponse neurophysiologique réflexe infraclinique (RIII).

Méthodologie

Étude sur le stress psychosocial et physique

1- Population

L'étude a été réalisée sur 16 adolescents (14 garçons, 2 filles) présentant une schizophrénie à début précoce, c'est-à-dire un début des troubles avant l'âge de 18 ans (American Psychiatric, 2000), appariés en fonction de l'âge, du stade de puberté de Tanner et du sexe à 16 sujets contrôles.

Les adolescents schizophrènes ont été recrutés dans les services de Psychiatrie de L'Enfant et de l'Adolescent de la Fondation Vallée à Gentilly (10 sujets) et du Groupe Hospitalier Pitié Salpêtrière (6 sujets).

Les témoins (n=10) étaient des étudiants recrutés par petites annonces dans divers journaux gratuits.

Ont été exclus les sujets présentant :

- Des troubles psychiatriques ou des antécédents de troubles psychiques (sauf schizophrénie dans le groupe patient)
- Des troubles ou antécédents de troubles concernant :
 - o Abus de substances
 - o Prise de médicament psychotrope actuellement (sauf pour le groupe patient)
 - o Pathologies cardiaques, vasculaire et coronariennes, arthrites rhumatoïdes, diabètes, angine de poitrine, hypercholestérolémie et pathologies pulmonaires.Ces troubles sont connus pour être responsables de perturbations du cycle du cortisol ou risquent de mettre le sujet en danger lors de la passation de l'épreuve de stress physique.

Tous les patients étaient traités par des neuroleptiques à une dose stable depuis au moins trois mois. Ce critère a été défini en accord avec la littérature scientifique sur le sujet. En effet, il apparaît que les neuroleptiques sont connus pour diminuer le niveau du cortisol circulant (sanguin comme son reflet salivaire) et que cet effet disparaît après trois mois (Meador Goodruff et Greden, 1998).

Tous les sujets ont bénéficié d'un entretien semi-structuré permettant d'éliminer une pathologie psychiatrique pour les sujets sains et une pathologie autre que la schizophrénie pour les sujets schizophrènes. L'outil utilisé était le Mini International Neuropsychiatric

Interview, MINI. Cet instrument d'évaluation sera décrit dans la partie concernant l'évaluation clinique.

Les caractéristiques démographiques des groupes étudiés sont présentées dans les tableaux 1A et 1B.

Sujets Schizophrènes	Sexe	Âge	Age de début	Sujets Témoins	Sexe	Âge
S1	M	18.5	13	T1	M	18.5
S2	M	18.5	16	T2	M	18.5
S3	M	17	15	T3	M	17.5
S4	M	17	15	T4	M	17.5
S5	M	18	17	T5	M	18
S6	M	19.5	17	T6	M	19.5
S7	M	20	15	T7	M	20
S8	M	22	16	T8	M	21
S9	M	18	16	T9	M	18
S10	M	18	16	T10	M	18
S11	M	17	16	T11	M	17
S12	M	17	16	T12	M	17.5
S13	M	19	17	T13	M	19
S14	F	16	15	T14	F	17
S15	F	17	14	T15	F	17.5
S16	M	18	16	T16	M	18

Tableau 1A : Caractéristique démographique des sujets schizophrènes et témoins .

Sujets	N	Moyenne	Déviati on standard	Ecart
Schizophrènes	16	18.16	1.4	16.0 - 22.0
Témoins	16	18.3	1.1	17.0 - 21.0

Tableau 1B : Analyses descriptives des âges sujets en années

Un consentement éclairé a été signé par chaque participant, ou son représentant légal, avant le début de l'étude. Le protocole expérimental a été approuvé par le Comité Consultatif Pour la Recherche Biomédicale du CHU Bicêtre.

2. Évaluation cliniques

2.1. Évaluation phénotypique de la schizophrénie

Tous les sujets schizophrènes répondaient aux critères du DSM IV (American Academy of Child and Adolescent Psychiatry, 2000) (American Psychiatric Association, 2000) concernant la schizophrénie (validé par deux médecins psychiatres ne prenant pas en charge le patient, procédure de diagnostic de consensus). Trois médecins ont participé à ce travail diagnostique : Dr Mario Speranza, Pr Sylvie Tordjman et Dr Olivier Bonnot.

Les sujets schizophrènes ont été évalués à l'aide d'échelles et de questionnaires :

- Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS).
- [Scale for the Assessment of Positive Symptoms](#) (SAPS).
- [Brief Psychiatric Rating Scale](#) à 18 items [\(BPRS\)](#).

2.1.1. [Brief Psychiatric Rating Scale](#) [\(BPRS\)](#)

L'Échelle abrégée d'évaluation psychiatrique (Brief Psychiatric Rating Scale, BPRS (Rhoades et Overall, 1988)) est une échelle de psychopathologie générale comportant 18 items. La version originale comportait 16 items en 1962 et 2 items ont été ajoutés par la suite. Cette échelle est destinée à mesurer la sévérité de l'atteinte symptomatique dans les psychoses fonctionnelles. Elle peut également être utilisée pour apprécier des niveaux d'anxiété ou de dépression et pour distinguer les atteintes psychiatriques sévères des atteintes plus légères, mais ces utilisations ne correspondent pas aux buts premiers de l'instrument. Chaque item de la BPRS décrit un symptôme ou un comportement rencontré couramment en clinique : préoccupations somatiques, anxiété, sentiment de culpabilité, méfiance, etc. Pour chacun de ces items, l'intensité des items est cotée de 1 (absence) à 7 (fréquence maximale). Une version modifiée ne propose que 5 catégories d'intensité. La BPRS est complétée par l'examineur suite à un entretien clinique habituel. Toutefois, Overall et Hollister ont proposé en 1986 un

guide d'entretien semi-structuré destiné à n'oublier aucun item. La durée de passation est de 20 à 30 minutes.

2.1.2. *Scale for the Assessment of Positive Symptoms (SAPS)*

L'échelle d'appréciation des symptômes positifs (Scale for the Assessment of Positive Symptoms, SAPS (Andreasen, 1981) permet d'apprécier les symptômes positifs dans le cadre d'un trouble schizophrénique ou dans celui d'un autre trouble psychotique majeur. L'échelle est constituée de 34 items répartis en 4 composantes et cotés de 0 à 5. Plus spécifiquement, l'instrument permet de documenter les hallucinations, les idées délirantes, les bizarreries du comportement et les troubles de la pensée.

La passation conjointe de l'échelle de symptômes négatifs SANS est recommandée. La SAPS est complétée par l'examineur suite à un entretien spécifique semi-structuré. La durée de passation est de 20 à 30 minutes.

2.1.3. *Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS)*

L'échelle d'appréciation des symptômes négatifs (Scale for the Assessment of Negative Symptoms, SANS (Andreasen, 1983)) permet d'apprécier les symptômes déficitaires dans le cadre d'un trouble schizophrénique ou chez des patients présentant un trouble psychiatrique grave. L'échelle est constituée de 25 items regroupés selon 5 composantes et cotés de 0-5. Plus spécifiquement, l'instrument permet de documenter les symptômes suivants : émoussement affectif, alogie, avolition-apathie, anhédonie-retrait social et troubles de l'attention.

La passation conjointe de l'échelle de symptômes positifs SAPS est recommandée. La SANS est complétée par l'examineur suite à un entretien spécifique semi-structuré. La durée de passation est de 20 à 30 minutes.

Ces échelles sont utilisées couramment dans les recherches internationales concernant les schizophrénies (American Academy of Child and Adolescent Psychiatry, 2000; American Psychiatric, 1995).

2.2 Evaluation du fonctionnement intellectuel des patients schizophrènes

2.2.1. *Wechsler Intelligence Scale for Children-Revised (WISC-R)*

Le WISC-R (échelle d'intelligence de Wechsler, version révisée) s'adresse aux sujets de moins 16 ans et 6 mois. Elle est composée de 11 échelles verbales et non verbales (dites de performance) et fournit une mesure standardisée d'une variété de capacités intellectuelles.

Elle permet de calculer trois scores factoriels ou indices : compréhension verbale, organisation perceptive et vitesse de traitement. Le calcul de ces scores permet d'élargir les possibilités d'interprétation des performances.

L'échelle verbale est également composée de six subtests (dont le dernier est optionnel). Cette échelle mesure les capacités de compréhension et de verbalisation :

- Information : Capacité à investir et intégrer des données sociales et culturelles. Curiosité intellectuelle, culture générale.
- Similitudes : Capacité de conceptualisation et de généralisation. Pensée catégorielle.
- Arithmétique : Représentation mentale de situations concrètes et des opérations qui en découlent. Transposition de données de problèmes en symboles. Calcul mental. Mobilité opératoire.
- Vocabulaire : Aptitudes à exprimer ses idées par des phrases, à travers une pensée élaborée et concise. Champ lexical.
- Compréhension : Capacité d'intégration et d'investissement des normes parentales et sociales.
- Mémoire des chiffres : Capacité de mémoire auditive immédiate et de concentration. Représentation mentale dans la répétition, à l'envers surtout.

L'échelle de performance est composée de six subtests (dont le dernier est optionnel). Elle mesure les capacités d'organisation perceptive et visio-motrice :

- Complètement d'images : Esprit d'observation et d'analyse dans la mise en œuvre des aptitudes de perception et de reconnaissance visuelle.

- Code : Aptitudes graphomotrices et coordination visio-motrice. Met en jeu les capacités mnésiques (visuelles) et la concentration.
- Arrangement d'images : Aptitude à saisir la logique des situations concrètes grâce à une projection dans le temps.
- Cubes : Capacité d'abstraction et de représentation de l'espace géométrique.
- Assemblage d'objets : Aptitudes d'anticipation et de globalisation permettant de saisir l'ensemble de la situation au regard de parties plus ou moins significatives. Cette épreuve fait appel à la structuration spatiale et à la latéralisation, mais implique en outre le schéma corporel et l'image du corps.
- Symboles : Discrimination visuelle. Vitesse de traitement.
- Labyrinthes : Capacité à maintenir un objectif tout en établissant une recherche progressive (poursuite d'un but par essais et erreurs). Aptitudes à coordonner la perception de l'espace et la graphomotricité ; à maîtriser son impulsivité graphique.

2.3. Évaluation clinique globale et des symptômes dépressifs

Nous avons utilisé :

- Clinical Global Impression (CGI).
- Child-Global Assessment Scale (C-GAS).
- Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI).

2.3.1. *Child-Global Assessment Scale (C-GAS)*

Nous avons utilisé l'échelle d'évaluation globale de fonctionnement de l'enfant dans sa traduction par Dugas et Cook (1989) à partir de l'instrument original Children's Global Assessment Scale (Shaffer et al., 1983).

Le C-GAS est une échelle d'évaluation des troubles mentaux chez l'enfant. Elle indique la sévérité du trouble et de l'adaptation sociale. Le questionnaire se compose de dix niveaux de fonctionnement, du plus mauvais au meilleur, cotés de 0 à 100. Il est destiné à évaluer le plus

bas niveau de fonctionnement de l'enfant pendant une période de temps spécifiée. À chaque niveau correspondent des descriptions comportementales ou des exemples de fonctionnement validés pour des enfants de 4 à 16 ans. La cotation doit, dans un premier temps, être faite par tranche de 10 (exemple 0-10, 10-20, etc.) afin d'indiquer le niveau de fonctionnement de l'enfant. Dans un deuxième temps, les chiffres des unités indiquent l'adaptation de l'enfant au sein de chaque niveau. Les scores de 50 et moins correspondent aux enfants pour lesquels il existe un consensus médical sur la nécessité de soins. Les scores supérieurs à 70 indiquent un bon niveau de fonctionnement. La C-GAS est complétée par l'examineur selon sa connaissance du patient. La durée de passation est très brève.

2.3.2. *Clinical Global Impression (CGI)*

Avec l'échelle CGI de gravité (Guy et al., 1976), le médecin évalue avec une échelle de sept points la gravité de l'état clinique du patient. Le clinicien qui connaît le patient doit répondre à la question suivante : « *En fonction de votre expérience clinique totale avec ce type de patient, quel est le niveau de gravité de l'état dépressif du patient ?* ».

- 0 Non évalué.
- 1 Normal, pas du tout malade.
- 2 A la limite.
- 3 Légèrement malade.
- 4 Modérément malade.
- 5 Manifestement malade.
- 6 Gravement malade.
- 7 Parmi les patients les plus malades

La durée de passation est très brève.

2.3.3. *Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI)*

Le M.I.N.I. ou Mini International Neuropsychiatric Interview est un instrument diagnostique basé sur une interview structurée et des arbres de décision intégrant les critères diagnostiques du DSM IV ou de l'ICD 10 (il existe deux versions, nous avons utilisé le DSM IV), il permet d'obtenir de façon rapide les diagnostics principaux dans les catégories suivantes : l'épisode de dépression majeure, les épisodes maniaques, le trouble panique, l'agoraphobie, la phobie simple et la phobie sociale, l'anxiété généralisée, les désordres obsessionnels compulsifs, les troubles psychotiques, le risque suicidaire, l'abus d'alcool et l'alcoolodépendance, l'abus et la dépendance de drogues, l'anorexie, la boulimie et l'ESPT.

Le MINI a été créé dans le but de remplacer les outils diagnostiques tels que le CIDI ou le SCID, qui sont plus longs à utiliser. Le MINI permet de déterminer une prévalence actuelle ou ponctuelle (basée sur les quinze derniers jours) des différents troubles. Il ne s'agit pas d'un outil basé sur la vie entière. Toutefois pour certains troubles, le MINI peut faire des diagnostics sur la vie ; par contre, il n'identifie pas l'âge de début. L'intégralité du MINI contient 120 questions. Le MINI, comme le CIDI ou le DIS, est un instrument modulaire, c'est-à-dire que chaque module peut être administré séparément. Pour chaque trouble, on compte 2 à 4 questions filtres permettant le dépistage des symptômes ; des questions supplémentaires sont posées si les réponses à ces quelques questions s'avèrent positives, permettant ainsi de valider ou d'invalider le diagnostic concerné. Les réponses du sujet sont dichotomiques (oui/non). La durée de passation totale varie entre 20 et 40 minutes. Nous avons utilisé la traduction française de Sheehan et Lecrubier (Sheehan et al., 1998).

2.4. Évaluation des troubles de l'humeur et des émotions

Nous avons utilisé :

- Montgomery and Asberg Depression Rating Scale (MADRS)
- Toronto Alexithymia Scale (TAS 20)
- Questionnaire d'Anxiété Trait de Spielberger

2.4.1. *Montgomery and Asberg Depression Rating Scale (MADRS)*

Nous avons utilisé la version de l'échelle de Dépression de Montgomery et Asberg (MADRS traduite par D.P. Bobon, en 1980 à partir de l'instrument original la Montgomery and Asberg Depression Rating Scale. (Montgomery S.A. & M. Asberg. 1979).

Conçue pour être sensible au changement induit par le traitement, cette échelle d'observation du noyau dépressif dérive de la liste d'items du Comprehensive Psychopathological Rating Scale (CPRS). Les auteurs ont tenté de bâtir une échelle en ne rassemblant que les items du CPRS qui, d'après l'étude d'un groupe de 106 déprimés, étaient les plus statistiquement représentés. Elle comporte 10 items à 7 degrés (0, 2, 4, 6) avec un commentaire explicite ce qui rend sa passation facile après entraînement. La passation est rapide et se fait après un entretien clinique.

La MADRS est une échelle clinique classique de dépression, son score élevé en signe la gravité des symptômes dépressifs selon les critères du DSM IV, elle permet d'évaluer dans notre étude si le sujet est présente une dépression clinique (score fixé comme supérieur à 20 (Pellet et al., 1987)).

2.4.2. Toronto Alexithymia Scale (TAS 20)

La Toronto Alexithymia Scale à 20 items (TAS-20, Bagby, Parker, & Taylor 1994).est une échelle d'évaluation de l'alexithymie. La TAS-20 comprend trois dimensions interprétées respectivement comme la difficulté à identifier ses états émotionnels la difficulté à décrire ses états émotionnels à autrui et la "pensée opératoire". Cette échelle a été traduite et validée en français (Loas, Otmani, Verrier, Fremaux, & Marchand, 1996). Un score élevé d'alexithymie sur la TAS-20 était lié à une tendance à ressentir plus intensément la détresse émotionnelle, une expérience réduite des émotions positives, une limitation de l'imagination et une faible importance accordée à la vie émotionnelle (Subic-Wrana et al., 2002).

Cette échelle se compose de 20 items cotés de 1 (désaccord complet) à 5 (accord complet), avec un score total allant de 20 à 100.

L'analyse factorielle de la TAS-20 fait apparaître trois dimensions différentes (Luminet *et al*, 2003), et les trois scores factoriels suivants sont calculés :

- score factoriel « identification », qui rend compte de la difficulté à identifier ses états émotionnels ;
- score factoriel « description », qui rend compte de la difficulté à décrire ses états émotionnels à autrui ;
- score factoriel « externalisation », qui rend compte de la « pensée opératoire », ou plus exactement d'une partie de ce concept, présente dans celui d'alexithymie, à savoir

l'incapacité à accéder à son monde interne et un style cognitif caractérisé par une pensée centrée sur le factuel.

Un score total est obtenu par addition des 3 scores factoriels. Ce score total suggère une tendance à ressentir plus intensément la détresse émotionnelle, une expérience réduite des émotions positives, une limitation de l'imagination et une faible importance accordée à la vie émotionnelle. Il n'y a pas de score seuil.

La TAS-0 est complétée par l'examineur avec les réponses du sujet. La durée de passation est de 15 minutes.

2.4.3. Questionnaire d'Anxiété Trait de Spielberger (STAI)

Le State and Trait Anxiety Inventory (STAI) comporte 2 séries de 20 items chacune : l'une concerne l'anxiété en tant que « trait de personnalité » ; l'autre série concerne « l'état d'anxiété » du sujet au moment où il remplit le questionnaire, état qui peut fluctuer au cours du temps. Le sujet indique l'intensité de ses sentiments sur une échelle Likert à 4 points variant de «pas du tout» à «beaucoup». L'échelle de trait d'anxiété se compose de 20 phrases évaluant l'état émotionnel habituel du sujet. Le sujet doit cocher sur une échelle Likert à 4 points variant de «presque jamais» à «presque toujours», la fréquence à laquelle il ressent habituellement les symptômes. Le score global est obtenu par une simple somme. Le score global varie entre 20 et 80. La durée de passation est de 10 à 15 minutes. Il s'agit d'un auto-questionnaire.

Toutes les échelles que nous avons utilisées sont présentées en Annexe lorsqu'elles ne sont pas couvertes par un copyright.

3- Les dosages biologiques

3.1. Dosage du cortisol

Tous les dosages du cortisol ont été réalisés dans le laboratoire de Biochimie du Pr Touitou à l'hôpital de Bicêtre, Assistance Publique – Hôpitaux de Paris.

La salive est conservée à -80° celsius. Après décongélation, le prélèvement de 1ml est centrifugé 3 minutes à 3 000 rpm. La concentration de cortisol est mesurée par une technique radio-immunologique sans extraction avec les troussees CORT-CT2 contenant un anticorps polyclonal de latin anti-cortisol.

La limite de détection est définie comme étant la plus petite concentration équivalente à deux fois l'écart type calculé sur le standard 0. Elle est d'environ 0,9 nmol/l dans le dosage de la salive.

3.1.1. *Cycle du cortisol salivaire*

Pour chaque sujet schizophrène et témoin, nous avons obtenu un cycle du cortisol salivaire une semaine avant le début de la procédure expérimentale. Ces prélèvements avaient lieu sur leur lieu d'hospitalisation. Les recueils de salive étaient effectués avec l'aide de l'équipe soignante, quelques jours avant le cycle des 24h. Nous avons utilisé des prélèvements salivaires. En effet, le cortisol salivaire est hautement corrélé au taux plasmatique du cortisol et présente un profil de réponse similaire en cas de stress (Bassett et al., 1987; Shipley et al., 1992) il constitue donc une méthode de choix en raison de son caractère simple et non invasif (Baum et Grundberg, 1995).

Il s'agit de mâcher un coton hydrophile cylindrique durant une à deux minutes avant de la glisser dans une seringue de façon à recueillir en pressant le coton à l'aide du piston de la seringue le liquide salivaire dans un Ependorf® jusqu'à mi-niveau. L' Ependorf® est alors mis directement dans un congélateur. La série complète après le cycle de base nous était apportée dans la glace puis mise au congélateur, à nouveau, en attendant l'examen biochimique.

Le cycle du cortisol salivaire consiste en 5 points de prélèvement : 8h 11h 16h Minuit et 8 h le lendemain matin. Ce cycle nous permet d'avoir un reflet du cycle circadien de la sécrétion du cortisol et donc d'étudier si ce rythme est perturbé.

3.1.2. Ligne de base du cortisol salivaire et étude de la réponse au stress

Les différents points de mesures du cortisol salivaire ont été réalisés en rapport avec la situation de stress physique et psycho-social de façon à pouvoir évaluer la réponse au stress de l'axe HPA. Ces points de mesure ont été réalisés sur les horaires suivants aussi bien pour constituer la ligne de base que les courbes de réponses aux deux situations de stress : 7 prélèvements le matin entre 7h et 9h et 7 autres prélèvements l'après-midi entre 16h et 18H soit : 7h15, 7h30, 8h05, 8h10, 8h20, 8h40 et 9h00 puis 16h15, 16h30, 17h05, 17h10, 17h20, 17h40 et 18h00.

L'ensemble des points de mesure tient compte du rythme circadien de sécrétion du cortisol et du délai de réactivité de l'axe HPA. Le cortisol est sécrété entre sept et dix épisodes sur une journée (Monteleone et al., 1994). L'excitabilité la plus élevée se situe dans les premières heures de la journée où la concentration est maximale (entre 7h et 9h) puis diminue dans la journée, c'est vers 16h que l'excitabilité est la plus faible et le taux le plus stable (Monteleone et al., 1994). Par ailleurs, on sait que la concentration de cortisol s'élève 15 à 20 minutes après un événement perçu comme stressant par le sujet (Rivoli et Upjohn, 1993).

3.1.3. Cortisol urinaire

Les dosages de cortisol urinaire ont été réalisés sur toutes les urines émises de 20h00 à 8h00 du matin. Le cortisol urinaire reflète le fonctionnement de base de l'axe HPA

4. Description des situations de stress

4.1. Épreuve de stress psychosocial

Le sujet est informé dans l'antichambre de la salle de stress qu'il va devoir préparer un texte libre de 10 minutes qu'il va devoir ensuite lire (si il a voulu l'écrire) ou simplement produire dans une salle équipée d'une glace sans tain derrière laquelle différents membres d'un jury vont l'observer pour juger ensuite sa prestation. Le sujet a donc 10 minutes de préparation et 10 minute d'épreuve face à une caméra où il voit son image.

A la fin de l'épreuve, l'examineur rentre, et annonce que le jury va délibérer durant 10 minutes. Il reviendra ensuite pour dire invariablement : « c'était très bien ».

4.2 Épreuve de stress physique

Le sujet est informé dans la salle de stress qu'il va devoir effectuer une épreuve de vélo de 15 minutes. Le rythme demandé est soutenu et constant, il ne s'agit pas d'aller vite mais de tenir au même rythme durant toute l'épreuve. Le sujet est surveillé durant l'épreuve par l'examineur. Il est remercié et félicité : « c'était très bien », après l'épreuve.

5. Protocole expérimental

Le protocole expérimental est présenté sur les figures 1 & 2

Chaque session consiste en trois périodes de 120 minutes se présentant de la façon suivante: (1) période d'acclimatation dans une pièce réservée à cet effet (30 minutes); (2) période de stress expérimental (40 minutes); (3) période de repos suivant le stress expérimental (50 minutes). Deux procédures de stress expérimental ont été utilisées à une semaine d'intervalle: un stress physique (épreuve de vélo d'appartement, cf. ci-dessous) et un stress psychosocial (épreuve de discours devant la caméra, cf. ci-dessous). En effet, le fait que les trois phases de

notre expérimentation (ligne de base, épreuve de stress psychosociale et épreuve de stress physique se déroulent à une semaine d'intervalle permet d'éviter le biais de la variabilité du cycle de la sécrétion du cortisol en fonction des saisons (Lagoguey et al., 1973).

Chaque épreuve expérimentale (stress physique et psychosociale) a eu lieu durant deux temps différents du cycle circadien pendant une période de 24h (de 7h00 à 9h00 et de 16h00 à 18h00), une fois puis, une autre fois séparées par une semaine.

Pendant chaque session de deux heures, nous avons effectué 7 prélèvements de cortisol salivaire pour calculer :

$$\Delta C = [(C66+ S4+ S5) - (S2+ S7)] \text{ de la session} - [(S3+ S4+ S5) - (S2+ S7)] \text{ du cycle basal.}$$

Les prélèvements ont lieu : (figure 1A)

1. S1. Après 15 minutes de repos.
2. S2. Après 30 minutes de repos, soit avant le passage dans la pièce réservée à l'épreuve de stress accompagnés du remplissage par le sujet de l'échelle de Spielberger forme État (STAI) ainsi que d'une auto-estimation de l'anxiété par le sujet à l'aide d'une échelle visio-analogique (EVA) graduée de 0 à 100.
3. S3. 65 minutes après l'arrivée soit juste à la fin de l'épreuve de stress, accompagné de la STAI et l'EVA.
4. S4. 70 minutes après l'arrivée, soit 10 minutes après la fin de l'épreuve de stress et juste avant que le sujet ne soit raccompagné dans la salle de repos.
5. S5. 80 minutes après l'arrivée, soit après 10 minutes dans la salle de repos, 20 minutes après l'épreuve de stress.
6. S6. 100 minutes après l'arrivée, soit après 10 minutes dans la salle de repos, accompagné de la STAI et l'EVA.
7. S7. 120 minutes après l'arrivée, soit après 10 minutes dans la salle de repos et juste avant la fin de la session, accompagné de la STAI et l'EVA.

La session entière bénéficie d'un monitoring du rythme cardiaque à l'aide d'une montre placée au poignet du sujet (Modèle Pulsar P70). Nous avons également pris manuellement le pouls lors de chaque prélèvement à titre de vérification.

Les sujets n'étaient pas informés de l'intérêt que nous portions au stress, ils avaient été informés qu'ils participaient à une épreuve nécessitant des prélèvements salivaires réguliers,

durant deux heures et qu'une « épreuve » sans précision aurait lieu durant cette période. (cf. consentement de participation en annexe).

Chaque sujet a passé les épreuves dans un ordre tiré au hasard (épreuve psychosociale avant épreuve physique ou le contraire). Les témoins appariés ont passé les épreuves dans le même ordre que leurs sujets patients correspondants. (Figure 1B.)

8 sujets schizophrènes, et leurs 8 sujets témoins appariés (groupe même jour), ont passé les deux épreuves le même jour (le matin et l'après midi) et un autre groupe de 8 sujets schizophrènes, et leurs 8 sujets témoins appariés (groupe J+1) ont passé les épreuves sur deux jours (l'après-midi puis le matin).

La situation à J+7 peut être considérée comme une situation de re-test. En effet, les sujets de chaque groupe vont donc bénéficier du même protocole expérimental une semaine plus tard, ce qui devrait nous permettre d'évaluer la dimension d'habituation et l'effet re-test.

Le dédoublement de notre groupe, une partie passant les sessions matin et après-midi le même jour, et l'autre partie passant l'après midi, puis le matin le lendemain s'explique par les différences d'excitabilité de l'axe HPA. En effet, comme nous l'avons vu plus haut, l'excitabilité la plus élevée se situe dans les premières heures de la journée où la concentration est maximale (entre 7h et 9h) puis diminue dans la journée, c'est vers 16h que l'excitabilité est la plus faible et le taux le plus stable (Monteleone et al., 1994). En conséquence, il nous semblait important de pouvoir observer si les effets de notre procédure pouvaient être modifiés par l'existence de deux épreuves de stress dans la même journée, en particulier pour la deuxième épreuve, se déroulant 7h après la première. Dans le cas des épreuves se déroulant le même jour, l'après-midi est la période de plus faible excitabilité, et c'est aussi la seconde période de stress de la journée. Alors que lorsque la session se déroule sur deux jours, l'après-midi devient la première période de stress. Nous évoquerons à nouveau ce point lors de la discussion.

Au total, chaque sujet a passé quatre épreuves, une épreuve physique puis une épreuve psychosociale durant une période de 24h et une semaine plus tard épreuve psychosociale suivie d'une épreuve physique durant une période de 24h (ou dans l'ordre inverse).

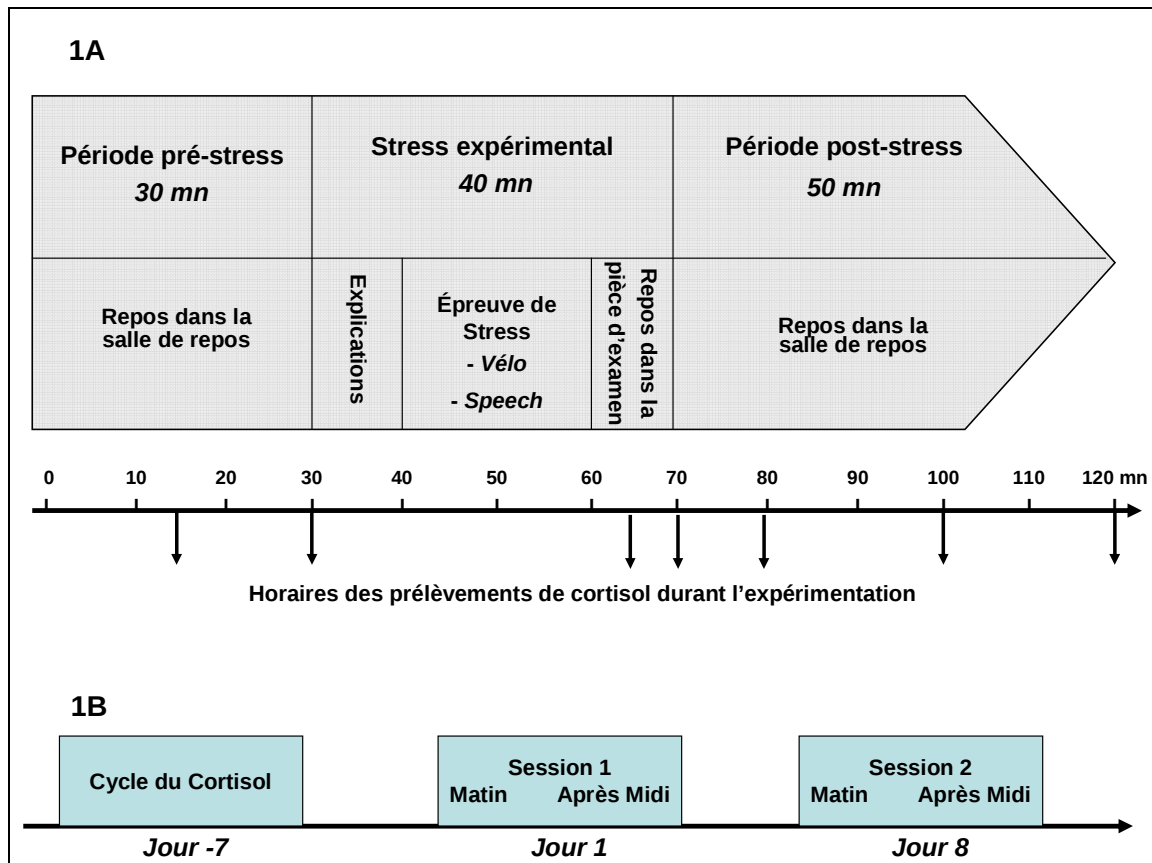


Figure 1. Procédure expérimentale de l'évaluation du stress physique et psychosocial des patients schizophrènes à début précoce

1A. Chaque session consiste en trois périodes de 120 minutes: (1) période d'acclimatation (30 minutes); (2) période de stress expérimental (40 minutes); (3) période de repos suivant le stress expérimental (50 minutes). Deux procédures de stress expérimental ont été utilisées: un stress physique (épreuve de vélo d'appartement) et un stress psychosocial (épreuve de discours devant la caméra). Chaque épreuve a eu lieu durant deux périodes différentes du cycle circadien pendant une période de 24h (de 7h00 à 9h00 et de 16h00 à 18h00), une fois puis, une autre fois séparée par une semaine. Pendant chaque session de deux heures, nous avons effectué 7 prélèvements de cortisol salivaire pour calculer $\Delta C = [(S3 + S4 + S5) - (S2 + S7)]^{de\ la\ session} - [(S3 + S4 + S5) - (S2 + S7)]^{du\ cycle\ basal}$.

1B. Le cycle basal du cortisol a été prélevé une semaine avant la première session et inclut 14 prélèvements pendant 24h. Chaque sujet a passé les épreuves dans un ordre tiré au hasard (épreuve psychosociale avant épreuve physique ou le contraire). Les témoins appariés ont passé les épreuves dans le même ordre que leurs sujets patients correspondants.

16 sujets ont passé les deux épreuves le même jour (le matin et l'après-midi) et 16 autres sujets ont passé les épreuves sur deux jours (l'après-midi puis le matin).

Au total, chaque sujet passé quatre épreuves (épreuve physique puis épreuve psychosociale) durant une période de 24h et une semaine plus tard épreuve psychosociale suivie d'une épreuve physique durant une période de 24h (ou dans l'ordre inverse).

Jour 1		Jour 8		
Horaire	Procédure	Horaire	Procédure	Échelles
MATIN		APRES MIDI		
7h00	Pouls à l'arrivée Pose du cardio- fréquencemètre	16h00	Pouls à l'arrivée Pose du cardio- fréquencemètre	STAI État EVA
7h15	Prélèvement S1m	16h15	Prélèvement S1m	
7H30	Prélèvement S2m	16H30	Prélèvement S2m	STAI État EVA
7H35	Changement de Salle	16H35	Changement de Salle	
	<u>Explication de l'épreuve de stress puis :</u>		<u>Explication de l'épreuve de stress puis :</u>	
7H45	Épreuve Psychosociale : 10' de préparation et 10' de présentation	16H45	Épreuve physique : 5' de préparation et 15' de vélo	
		17h05		
8h05	Prélèvement S3m Délibération du jury 5' Annonce : « C'était très bien »		Prélèvement S3m Délibération du jury 5' Annonce : « C'était très bien »	STAI État EVA
8h10	Prélèvement S4m	17h10	Prélèvement S4m	STAI État EVA
8h20	Prélèvement S5m	17h20	Prélèvement S5m	
8h40	Prélèvement S6m	17h40	Prélèvement S6m	
9h00	Prélèvement S7m	18h00	Prélèvement S7m	
APRES MIDI		MATIN (le lendemain)		
16h00	Pouls à l'arrivée Pose du cardio- fréquencemètre	7h00	Pouls à l'arrivée Pose du cardio- fréquencemètre	STAI État EVA
16h15	Prélèvement S1am	7h15	Prélèvement S1am	
16H30	Prélèvement S2am	7H30	Prélèvement S2am	
16H35	Changement de Salle	7H35	Changement de Salle	STAI État EVA
	<u>Explication de l'épreuve de stress puis :</u>		<u>Explication de l'épreuve de stress puis :</u>	
16H45	Épreuve Psychosociale : 10' de préparation et 10' de présentation	7H45	Épreuve physique : 5' de préparation et 15' de vélo	
17h05	Prélèvement S3am Délibération du jury 5' Annonce : « C'était très bien »	8h05	Prélèvement S3am Délibération du jury 5' Annonce : « C'était très bien »	STAI État EVA
17h10	Prélèvement S4am	8h10	Prélèvement S4am	STAI État EVA
17h20	Prélèvement S5am	8h20	Prélèvement S5am	
17h40	Prélèvement S6am	8h40	Prélèvement S6am	
18h00	Prélèvement S7am	9h00	Prélèvement S7am	

Figure 2: Horaires de la procédure expérimentale

EVA : Echelle Visuo-analogique d'anxiété, STAI État : Questionnaire d'Anxiété État de Spielberger

6. Analyses statistiques

Nous avons effectué une analyse descriptive des données démographiques et psychométriques recueillies auprès de sujets à l'aide d'un test de Chi-2 et d'un test t de Student.

Concernant l'expérimentation en tant que telle, les variables utilisées sont :

- La fréquence cardiaque qui a une distribution normale,
- Le cortisol salivaire étant systématiquement utilisé en référence au sujet lui-même, on peut spéculer sur la normalité de la distribution de cette variable.

On définit un sujet répondeur à un stress en fonction du cortisol sécrété. Une augmentation d'au moins 1ng/ml par rapport au niveau de base au repos et sur un intervalle d'environ 30 minutes définit les sujets répondeurs. Dans notre expérience, cela correspond à la différence entre S3 et S2.

La sécrétion de base du cortisol est étudiée en calculant la moyenne et l'écart-type des dosages de cortisol au repos, le matin et l'après midi. La moyenne du cortisol reflète la sécrétion de base pour chaque sujet alors que l'écart type reflète les variations de sécrétion de cortisol pour chacun. On a utilisé un test t de Student pour mesurer la significativité de l'effet horaire (matin vs après-midi) et groupe (schizophrènes vs témoins) pour les deux variables.

Pour rendre compte de la complexité de l'expérience, des comparaisons partielles ont été utilisées avec un test t de Student étudiant : (i) les sujets (témoins vs schizophrènes), (ii) le type de stress (psychosocial vs physique) et (Simmons et al.) l'horaire (matin vs après midi).

Comme dans l'étude de référence de Jansen et al (Jansen et al., 1998), la réponse au cortisol est étudiée en tenant compte pour chaque sujet de sa propre ligne de base pour contrôler les variations individuelles du cycle du cortisol. Il s'agit pour nous d'étudier l'amplitude de la variation du cortisol. Nous avons donc retenu la variable suivante :

$$\Delta c = [(S3 + S4 + S5) - (S2 + S7)]^{\text{durant la session}} - [(S3 + S4 + S5) - (S2 + S7)]^{\text{durant la ligne de base}}$$

- S3 + S4 + S5 correspond à la période de l'épreuve de stress
- S2 + S7 correspond à la période de repos

L'effet de participation à une recherche est intimement lié au stress par nature (Weinstein et al., 1999). Point S1 qui prend en compte ce qui se passait 15 à 20 minutes avant, soit 5 à 10 minutes avant la session, il va nous permettre de calculer un coefficient de nouveauté (Walder et al., 2000) :

$$\Delta n = [(S1 - S2)^{\text{durant la session}}] - [(S1 - S2)^{\text{durant la ligne de base}}]$$

En utilisant uniquement S1, nous pouvons élaborer un coefficient d'arrivée à l'hôpital qui prend en compte ce que le sujet sait de l'épreuve avant tout contact avec l'hôpital, n'impliquant pas S2, ce coefficient ($\Delta n2 = S1^{\text{durant la session}} - S1^{\text{durant la session}}$) est plus proche de la réaction que le patient fait face à l'anticipation de l'événement, en tenant toujours compte du délai d'apparition des modifications du cortisol salivaire après un stress (Walder et al., 2000) .

La fréquence cardiaque, que nous monitorons tout le long de l'épreuve est stable pour un individu donné durant une période de repos. Sa variation est évaluée à l'aide de la formule suivante :

$$\Delta FC = FC^{\text{maximale}} - FC^{\text{minimale}}$$

Nous n'avons pas utilisé les échelles d'anxiété État de Spielberger dans l'évaluation car leur utilisation s'est révélée inappropriée dans le cadre d'une répétition aussi rapide.

Étude du stress nociceptif

1. Population

L'étude a été réalisée sur :

1. 10 adolescents (tous garçons) présentant une schizophrénie à début précoce (i.e. début des troubles avant 18 ans (American Academy of Child and Adolescent Psychiatry, 2000)), appariés en fonction de l'âge, du sexe et du stade de Tanner à 22 sujets contrôles normaux.
2. 20 adolescents (16 garçons / 4 filles) présentant un autisme infantile, appariés en fonction de l'âge, du sexe et du stade de puberté de puberté de Tanner à 22 sujets contrôles normaux.

Les adolescents schizophrènes ont été recrutés dans le service de Psychiatrie de L'Enfant et de l'Adolescent de la Fondation Vallée à Gentilly, les adolescents autistes ont été recrutés par le Pr. S. Tordjman en Hôpital de Jour, en Institut Médico-Educatif ainsi qu'en Internat, en Région Champagne Ardennes et en Région Parisienne.

Les témoins étaient des étudiants recrutés par petites annonces dans divers journaux gratuits.

Tous les sujets (sauf les autistes) ont bénéficié d'un entretien semi-structuré permettant d'éliminer une pathologie psychiatrique pour les sujets sains et une pathologie autre que la schizophrénie pour les sujets schizophrènes. L'outil utilisé était le Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI). Cet instrument d'évaluation sera décrit dans la partie concernant l'évaluation clinique.

Ont été exclus les sujets présentant :

- Des troubles psychiatriques ou des antécédents de troubles psychiques (sauf schizophrénie ou autisme dans le groupe patient)
- Des troubles ou antécédents de troubles concernant :
 - o Abus de substances
 - o Prise de médicament psychotrope actuellement (sauf pour le groupe patient schizophrène)

- o Pathologies cardiaques, vasculaire et coronariennes.

Ces troubles risquent de mettre le sujet en danger lors de la passation de l'épreuve de stress nociceptif.

Les caractéristiques démographiques des groupes étudiés sont présentées dans les tableaux 2A et 2B.

Patients			Age début des troubles (pour les Schizophrénies)	Sujets contrôles		
A : Autistes						
S : Schizophrènes	Sexe	Age			Sexe	Age
T : Témoins						
S1	M	18.5	13	T1	M	18,8
S2	M	18.5	16	T2	M	20,9
S3	M	17,00	15	T3	M	18,5
S4	M	17,00	15	T4	M	21,0
S5	M	18,00	17	T5	M	19,6
S6	M	19.5	17	T6	M	18,0
S7	M	20,00	15	T7	M	15,8
S8	M	22,00	16	T8	M	16,4
S9	M	18,00	16	T9	M	18,4
S16	M	18,00	16	T10	M	21,5
A1	M	22,7		T11	M	21,4
A2	F	23,9		T12	M	16,4
A3	M	25,30		T13	M	24,7
A4	M	24,4		T14	F	24,4
A5	F	21,8		T15	F	24,6
A6	M	24,5		T16	F	15,8
A7	M	20,3		T17	M	23,4
A8	M	23,7		T18	F	18,5
A9	M	29,9		T19	M	18,9
A10	M	25,6		T20	M	27,6
A11	F	18,5		T21	M	18,8
A12	M	22,1		T22	M	19
A13	M	25,1				
A14	M	23,3				
A15	M	26,2				
A16	M	21,7				
A17	M	22				
A18	M	24				
A19	F	17,2				
A20	M	14,8				

Tableau 2A : Caractéristiques démographiques des sujets schizophrènes et témoins.

Sujets	N	Moyenne	Déviati on standard	Ecart
Schizophrènes	10	18.6	1.81	17.0 - 22.0
Autistes	20	22.8	3.35	14.8 - 29.9
Témoins	22	20.1	3.20	15.8 - 27.6

Tableau 2B : Analyses descriptives des âges sujets en années

Un consentement éclairé a été signé par chaque participant, ou son représentant légal, avant le début de l'étude. Le protocole expérimental a été approuvé par le Comité Consultatif Pour la Recherche Biomédicale du CHU Bicêtre.

2. Protocole expérimental

2.1. Situation 1 : Étude de la réponse nociceptive (réflexe nociceptif RIII)

La stimulation électrique du nerf sural est effectuée par une électrode de surface placée sur la peau dégraissée au niveau du passage retro-malléolaire externe du nerf. Une solution conductrice assurera la conduction électrique de telle façon que l'impédance du circuit (mesurée en courant continu) soit inférieure à 5 000 Ω . Le stimulus utilisé sera constitué par une salve de 20 ms contenant 5 choc rectangulaire de 0,5 ms de largeur chacun. Cette salve sera délivrée à la fréquence de 0,17 Hz par un stimulateur à courant constant, la cathode étant en position proximale. Les réponses musculaires réflexes seront recueillies sur la courte portion du biceps fémoral, au moyen d'une paire d'électrodes placées sur la peau dégraissée, en regard du tiers inférieur du muscle en question. Comme pour les électrodes de stimulation, une solution conductrice assurera la conduction électrique de façon que l'impédance du circuit soit inférieure à 5 000 Ω et reste stable pendant la durée de l'exploration. La température cutanée mesurée près des sites de stimulation et d'enregistrement devra être en moyenne de $33 \pm 1^\circ\text{C}$.

Après amplification, les activités musculaires seront dérivées vers un oscilloscope cathodique permettant le contrôle permanent du signal et la prise de photographies, vers un enregistreur magnétique pour le stockage analogique des signaux en vue d'une analyse en temps différé, et enfin vers un système de conversion informatisée permettant une analyse en temps réel des signaux pendant l'expérimentation. Au cours de cette procédure, l'activité électromyographique sera redressée (full-wave rectified). L'intégration des activités réflexes sera effectuée à l'intérieur de périodes de temps bien définies après stimulation, usuellement, entre 90 et 200 ms pour un réflexe nociceptif et 50 à 80 ms pour le réflexe tactile. Ces précautions seront nécessaires afin d'éviter l'intégration et l'analyse de réponses musculaires artéfactuelles provenant surtout de réactions de sursaut occasionnées par la stimulation électrique du nerf sural chez des sujets émotifs.

Dans ces conditions on étudiera le seuil de la réponse du réflexe nociceptif RIII en variant l'intensité de la stimulation selon une procédure incrémentale et décrémente autour de la valeur liminaire sans atteindre les niveaux d'intensité franchement douloureux de façon à ce que l'ensemble de la procédure soit parfaitement toléré par tous les sujets. A noter, l'étude a été proposée dans le contrat de recherche INSERM (CRE-931009) et l'accord du CCPRB de l'hôpital Bicêtre a été obtenu sans restriction à l'unanimité.

Durant toute la procédure, diverses mesures seront également enregistrées. En effet, il est bien établi que l'importance des réactions végétatives, notamment tachycardie et augmentation de la réponse psychogalvanique, provoquée par un stimulus douloureux, est largement dépendante de l'état émotionnel du sujet (Hall et al., 1954; Willer, 1975). Il est donc essentiel d'étudier ces paramètres parallèlement à l'étude du seuil du réflexe nociceptif pendant la stimulation du nerf sural à la cheville. La réponse cardiaque, évaluée par la fréquence cardiaque (FC), intervalle R-R, sera mesurée par ECG recueilli en dérivation précordiale classique. La réponse cutanée sympathique (réflexe psychogalvanique) sera mesurée au travers de l'activité des glandes sudoripares de la main, enregistrée par des électrodes de surface (l'une en face palmaire, l'autre en face dorsale) dérivée vers un amplificateur continu adapté. La fréquence respiratoire (FR) est mesurée à l'aide d'une sangle thoracique sensible à l'extension de la cage thoracique et reliée au matériel informatique qui enregistre les variations (schéma 1).

Les réponses seront étudiées successivement dans des conditions basales, en dehors de toute stimulation électrique, puis lors de stimulation électriques tactiles non douloureuses et, enfin, pendant des stimulations ajustées aux seuils du réflexe RIII. Des stimulations sensorielles non tactiles (auditives, clicks) seront également utilisées à titre de contrôles systématiques (Gautier, 1972).

Ces données FC, FR et psychogalvanique sont enregistrées durant toute la passation du stress nociceptif.

2.2. Situation 2 : Test à la Capsaïcine (substance P.).

Les fibres amyéliniques (fibres C), qui véhiculent les sensations thermiques et la douleur lente, seront étudiées par leur réactivité à l'administration sur la face interne de l'avant-bras d'une goutte de Capsaïcine, administration ne nécessitant pas d'effraction cutanée. Ce produit, extrait des pigments de la famille capsicum, provoque la libération des neuropeptides

stockés dans les vésicules des terminaisons périphériques des fibres nerveuses sensorielles, en particulier la substance P, dans le milieu extra cellulaire. Cette libération est à l'origine d'une inflammation locale neurogène qui se traduit par une rougeur cutanée locale et une élévation de la température de la peau (bien tolérée et modérée). Ces deux paramètres ont été étudiés au moyen d'analyses quantitatives des images visuelles et thermiques prélevées en temps voulu, respectivement au moyen de photos optiques et infrarouges. Nous avons utilisé pour cela une caméra infrarouge.

2.3. Situation 3 : Etude du Système Nerveux Périphérique (EMG)

Les fibres motrices et sensibles de gros diamètre (cutanées A et proprioceptives) seront étudiées au moyen des techniques classiques d'EléctroMyoGraphie (EMG). Après un examen neurologique clinique approprié, nous étudierons ainsi la conduction motrice et sensitive d'un nerf du membre supérieur (nerf médian). Cet examen est un examen de routine, totalement indolore, et parfaitement supporté par tous les patients.

3. Évaluations cliniques

Les patients étaient tous hospitalisés lors de l'expérimentation. Leur symptomatologie était active mais stabilisée depuis plus de deux mois.

Pour les sujets schizophrènes et les contrôles, nous avons utilisé les échelles de Spielberg Traits et TAS-20 (décrites p 94).

Nous avons utilisé pour les sujets schizophrènes et les sujets contrôles les échelles suivantes pour évaluer les symptômes dépressifs et l'état clinique global (décrites p 91). :

- Clinical Global Impression (CGI).
- Child-Global Assessment Scale (C-GAS).
- Montgomery and Asberg Depression Rating Scale (MADRS).

3.1. Évaluation des troubles schizophréniques

Tous les sujets schizophrènes répondaient aux critères du DSM IV (American Psychiatric, 2000) concernant la schizophrénie (validé par deux médecins psychiatres ne prenant pas en charge le patient, procédure de diagnostic de consensus).

Les sujets présentant des troubles schizophréniques ont été évalués à l'aide d'échelles et de questionnaires :

- [Scale for the Assessment of Negative Symptoms](#) (SANS, (Andreasen, 1983)).
- [Scale for the Assessment of Positive Symptoms](#) (SAPS (Andreasen, 1981)).
- [Brief Psychiatric Rating Scale](#) à 18 items ([BPRS](#) (Rhoades et Overall, 1988)).

(Détail des échelles, p 89)

3.2. Évaluation des troubles autistiques

Le diagnostic d'autisme a été porté sans concertation par deux pédopsychiatres selon des critères du DSM IV (American Psychiatric, 2000), de la classification CIM 10 (Organisation Mondiale de la Santé, 1993) et de la Classification Française des Troubles Mentaux de l'Enfant et de l'Adolescent, CFTMEA-R 2000 (Mises et al., 2002).

3.2.1. *Autism Diagnostic Interview-Revised (ADI-R)*

L'ADI-R (Autism Diagnostic Interview-Revised (Lord et al., 1997)) est la méthode la plus utilisée en recherche pour établir ou confirmer un diagnostic d'autisme. Il s'agit d'un entretien semi-structuré qui permet de recueillir des informations sur la symptomatologie actuelle, mais aussi sur la période cruciale des quatre/cinq ans durant laquelle les signes de l'autisme sont les plus marqués. Cet entretien est utilisé auprès du parent (ou du substitut) considéré comme meilleur témoin sur le développement de l'enfant étudié. Il couvre des périodes du développement allant des premières années de vie jusqu'à l'âge adulte. L'ADI a été conçu pour

tenir compte, dans l'évaluation du diagnostic, à la fois de la variation de la symptomatologie de l'autisme en fonction des étapes du développement, et aussi de sa continuité dans le temps. L'un des éléments important de la technique est l'aspect rétrospectif qui est exploré grâce à des stratégies d'entretien susceptibles de faciliter le rappel. Les trois domaines principalement explorés sont : le langage et la communication, le développement social, et le développement du jeu.

L'intervieweur s'informe systématiquement des détériorations dans l'interaction sociale réciproque, la communication verbale et non verbale et un modèle d'activités restreintes et stéréotypées. Les questions sont conçues pour distinguer les détériorations qualitatives des retards développementaux en évaluant les comportements relatifs à l'âge mental, en identifiant ceux qui seraient considérés comme déviants à n'importe quel âge, et en examinant les plus anormaux pour ces comportements étranges fortement influencés par l'âge de maturation.

Chaque item donne lieu à une cotation qui augmente avec l'intensité et/ou la fréquence des troubles observés :

- 0 = Pas d'anomalie du comportement étudié
- 1 = Anomalie légère du comportement étudié
- 2 = Anomalie marquée du comportement étudié

Les résultats sont reportés dans un algorithme élaboré à partir des classifications internationales.

En amont d'une évaluation sur les capacités de l'enfant, l'entretien renseigne sur des informations générales sur le sujet et sa famille, sur l'histoire du développement de l'enfant, sur le comportement de l'enfant pendant les cinq premières années, sur des items d'ordre psychiatrique, ainsi que sur la recherche d'aptitudes particulières.

L'ADI-R est construit en lien avec les critères de diagnostic du DSM-IV et des dernières connaissances en autisme. Il apporte aussi un certain degré d'objectivité, de standardisation et de constance.

Par contre, cet instrument est long à administrer et à coter/interpréter. Cet instrument prend environ 2 heures à administrer.

Nous avons utilisé cette échelle chez les patients autistes mais aussi chez les patients schizophrènes. En effet, comme le suggère les données de la littérature (cf. page XX) qui

confirment nos propres impressions cliniques, il peut exister des signes cliniques du spectre de l'autisme chez les patients schizophrènes. Nous avons donc voulu aussi, d'une façon périphérique par rapport à notre recherche actuelle, évaluer cette dimension phénotypique.

3.2.2. *Autism Diagnostic Observation Schedule-Generic (ADOS-G)*

L'ADOS-G (Autism Diagnostic Observation Schedule-Generic (Lord et al., 2000)), est une échelle d'observation destinée à évaluer la sévérité des troubles autistiques dans trois grands domaines fondamentaux :

1. Les interactions sociales
2. La communication verbale et non verbale
3. Les stéréotypies idéiques et comportementales

Il s'agit d'un outil d'observation semi-structuré qui comporte quatre modules correspondant à différents niveaux de développement langagier. Ainsi, il est utilisable chez des enfants (à partir de 18 mois) ou des adultes de différents âges développementaux pouvant aller de l'absence de langage à la présence d'un langage complexe. L'ADOS-G se base sur l'observation de la communication, des interactions sociales réciproques, du jeu, des comportements stéréotypés, des intérêts restreints. La passation de l'ADOS-G débute par une phase de jeu libre durant laquelle l'enfant peut s'habituer à la pièce et aux jouets. Les parents ou les personnes qui s'occupent de l'enfant sont invités à rester dans la pièce avec lui. Ils peuvent être appelés à collaborer pour certains items si l'enfant n'entre pas en interaction avec l'examineur. L'échelle est constituée de huit situations ludiques qui se déroulent sur une durée d'environ 30 minutes. Ses résultats sont codifiés et interprétés en fonction d'un seuil correspondant au diagnostic d'autisme ou de TED suivant un modèle similaire à la CIM 10 ou au DSM IV. Cette échelle permet une évaluation de la sévérité des troubles autistiques suivant une cotation graduée de 0 à 3 pour chaque item : 0 : absence de trouble autistique, 1 : troubles autistiques légers, 2 : troubles autistiques moyens et enfin, 3 : troubles autistiques sévères. Elles fournissent un algorithme constitué des scores de certains items pertinents (sensibles et discriminants) par rapport au diagnostic d'autisme. Le choix de ces items a été réalisé à l'aide d'analyse factorielle. Comme pour l'ADI-R, son usage requiert une formation et un entraînement spécifiques. Il s'agit d'un outil peu sensible (faux négatifs), mais très spécifique pour le diagnostic différentiel entre troubles du spectre autistique et troubles spécifiques du langage. Il

paraît intéressant de combiner interview structurée des parents types ADI-R et observations structurées de l'enfant type ADOS-G dans la démarche diagnostique.

Nous avons développé une réflexion sur l'utilisation, dans notre recherche, des variables des algorithmes. Chacun des items de l'ADOS-G est coté sur une échelle ordinale. Or, l'utilisation des moyennes nécessite une échelle d'intervalle. Nous ne pouvions donc constituer des « moyennes » en additionnant simplement les scores des items. De façon à conserver un paramètre de tendance centrale pour les trois domaines des comportements autistiques (cf. supra) et afin de respecter la nature ordinale de la cotation de chaque variable, nous avons préféré utiliser la médiane de tous les items appartenant au même domaine.

Les détails des variables de l'algorithme sont donnés en annexe X. Nous avons cependant conservé les scores quantitatifs figurant dans les algorithmes, de manière à respecter aussi la décision prise par les auteurs de cette échelle.

Enfin, de façon à utiliser toute la richesse descriptive de ces échelles, nous avons établi pour chaque évaluation un profil de score concernant les domaines suivants : communication verbale, communication non verbale, jeu, interaction sociale, rumination idéique, stéréotypie comportementale et affects. Ces 7 domaines incluent tous les items de l'ADOS-G. Pour les mêmes raisons que celles développées antérieurement, nous avons réalisé des scores médians pour chacun des sous-domaines.

Le détail de ces variables figure en annexe.

3.3. Evaluation du fonctionnement intellectuel des patients autistes

Le quotient intellectuel (QI) des sujets autistes, évalué à l'aide des échelles de Wechsler (Wechsler, 1989) et du Kaufman Assessment Battery for Children (K-ABC, Anastasi, 1988), se situait entre 40 et 58, attestant d'un déficit intellectuel modéré.

3.3.1. *Le Kaufman-ABC (K-ABC)*

Le K-ABC (Kaufman & Kaufman, 1983 version américaine, 1993 version française) est un test mesurant l'intelligence et les connaissances des enfants âgés de 2 ans ½ à 12 ans ½. Son originalité est la rupture avec la traditionnelle opposition verbal/non-verbal des échelles de

Weschler et de prendre explicitement comme point de départ un modèle théorique des processus cognitifs, la dichotomie séquentiel/simultané, et ainsi de mettre l'accent plus sur le processus que sur le contenu. C'est ainsi que l'intelligence est définie comme un niveau de fonctionnement des processus mentaux, concept s'appuyant à la fois sur la neuro-psychologie et la psychologie cognitive. L'échelle des processus séquentiels mesure la capacité d'un enfant à résoudre des problèmes en traitant mentalement les stimuli selon un ordre sériel, par exemple dans la reproduction d'une série de données de mouvements de mains effectués par le psychologue. L'échelle de processus simultanés mesure la capacité à résoudre des problèmes nécessitant l'organisation et l'intégration de nombreux stimuli de manière parallèle ou simultanée comme identifier un dessin (fait de « taches d'encre ») incomplet, résoudre des analogies visuelles abstraites.

3.3.2. *Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS-R)*

c'est la forme adulte de l'échelle du WISC-R décrite dans la section précédente. Cette échelle s'utilise après 16 ans 6 mois.

3.4. Echelles Visuo-Analogiques (EVA)

Nous avons utilisé une échelle visio-analogique concernant la douleur (EVA-Douleur), la chaleur (EVA-Chaleur) et l'anxiété (EVA-Anxiété) permettant au sujet d'indiquer, à l'aide d'une bague mobile sur une règle, le niveau d'intensité de son ressenti concernant chacune des dimensions évaluées (douleur et anxiété expérimental et aussi chaleur du test pour la situation du test à la Capsaïcine) pour les trois situations du protocole. La partie visible pour le sujet ne comporte aucune graduation, le verso est gradué de 0 à 100 et permet une cotation par l'examineur.

3.5. Évaluation de la réponse comportementale à la douleur

L'évaluation de la réactivité clinique à la douleur a été réalisée à partir d'une échelle nominale que l'on peut utiliser chez les sujets avec ou sans langage verbal : l'échelle pré-verbale de

réactivité comportementale à la douleur (Pre-Linguistic Behavioural Pain reactivity Scale : PL-BPRS). Le Pr. S. Tordjman a élaboré cette échelle en collaboration avec le Dr A. Gauvain-Piquard afin d'obtenir un instrument d'évaluation de la réactivité comportementale à la douleur adaptée aux sujets autistes. Cette échelle dispose de bonnes qualités métrologiques, en particulier les validités, fidélités inter-juges et sensibilités (Tordjman et al., 1999). Ces qualités métrologiques ont été étudiées en comparant cette échelle à l'échelle « douleur enfant Gustave Roussy ».

La cotation s'est effectuée uniquement sur la réactivité à la douleur (et non sur la sensibilité à la douleur qui s'avère très souvent difficile à évaluer chez les patients autistes ou schizophrènes du fait des troubles de la communication verbale, ainsi que sur les réactions liés à l'expérimentation (et non à d'éventuelles douleurs auto provoquées par des patients présentant ce type de comportement). Les observations de la réactivité à la douleur ont été caractérisées en cinq classes :

1. Classe 1 : Réaction « paradoxale » à la douleur avec plaisir apparent aux stimuli nociceptifs (sourires, rires)
2. Classe 2 : Absence de réactivité à la douleur. Lors de stimuli douloureux, le sujet ne présente pas de réactions décrites dans la classe 4
3. Classe 3 : Diminution de la réactivité à la douleur : Le sujet paraît « dur » à la douleur mais persistance de tachycardie réactionnelle à la douleur et des réflexes nociceptifs. Lors d'un stimulus douloureux, les observateurs révèlent la (les) possible(s) anomalie(s) suivante(s) : (i) tableau incomplet de la réactivité à la douleur (c'est-à-dire absence d'une ou plusieurs des réactions décrites dans la classe 4, (ii) temps de réactivité trop court ou différé à la douleur, (iii) maladies habituellement douloureuses pour lesquels le sujet ne se plaint pas et/ou qui sont dépistées par hasard (otite, angine, infections dentaires).
4. Classe 4 : Réactivité normale à la douleur : lors de stimuli douloureux, on observe : pleurs, cris, plaintes, grimaces, réflexe de retrait nociceptif, réaction d'arrêt du mouvement, orientation corporelle vers la zone douloureuse (le sujet prenant la main de l'autre pour la placer sur la zone douloureuse, comportement observé souvent chez l'enfant autiste), arrêt de l'activité en cours, réactivité lorsque l'on touche la zone endolorie, attitude antalgique au repos ou dans le mouvement, protection spontanée des zones douloureuses ou à la mobilisation. Un des meilleurs signes de réactivité à la douleur chez l'enfant sans langage verbal est l'absence de mobilisation de la partie endolorie du corps.

5. Classe 5 : Hyper-réactivité à la douleur avec hyperesthésie cutanée : pleurs, cris disproportionnés par rapport au stimulus nociceptif. Sont aussi précisés le type de stimulus nociceptif (brûlures, piqûres, maladies douloureuses, coupure, se cogner, se pincer...) ainsi que l'existence d'une tachycardie réactionnelle à la douleur chaque fois que la prise de la FC est possible (FC de base doit être prise au préalable).

La cotation a lieu durant toute l'expérimentation par ST, OB et NP. Nous notons également le moment où le patient atteint son seuil de douleur clinique.

Toutes les échelles que nous avons utilisées sont présentées en Annexe lorsqu'elles ne sont pas couvertes par un copyright.

4. Déroulement du protocole expérimental

La situation expérimentale est par nature stressante pour le sujet mais dans le cas de ce type d'exploration, du matériel utilisé et de la population concernée, il est apparu évident que certains aménagements devaient être effectués.

1. Au préalable, une préparation du patient autiste est réalisée par les parents et l'équipe soignante. Cette préparation inclut une habitude au matériel utilisé durant 24 à 48h (le sujet porte des électrodes autocollantes, la sangle thoracique pour l'évaluation de la fréquence respiratoire etc.) et une information claire donnée au sujet (voir feuille en annexe 1).
2. Les explorations sont effectuées dans un lieu unique, hors du lieu de soin des patients, de façon à différencier le registre de la recherche de celui du soin. Le laboratoire de la Salpêtrière du Pr. J-C Willer a reçu un agrément ministériel pour l'exploration clinique chez les sujets normaux et les patients. Ce lieu est la bibliothèque du service d'exploration fonctionnelle de façon à être le plus banalisé possible.
3. Aucune personne n'est en blouse blanche.
4. Chaque évaluation s'est déroulée en présence des mêmes investigateurs : du Pr. Jean Claude Willer, qui effectue l'examen et fixe les électrodes, de deux pédopsychiatres, le Pr. Sylvie Tordjman et le Dr Olivier Bonnot et d'une psychologue, Melle Nadège

Pichard. Ces trois derniers examinateurs s'assurent du bien être du sujet et effectuent les diverses mesures et observations.

5. Dans certains cas de sujets autistes présentant une symptomatologie anxieuse importante, les parents ont été présents.
6. Le sujet bénéficie d'un temps et d'un lieu de repos et de jeu avant et après l'expérimentation. Il ne débute l'expérimentation que lorsque son rythme cardiaque (pris à l'arrivée) est stabilisé.
7. Les patients, comme les sujets sains, sont assis sur une chaise normale afin que cela soit le moins stressant possible pour les sujets contrôles comme pour les patients.

La salle d'expérimentation comporte l'appareil d'expérimentation qui se compose d'un ordinateur, d'un générateur électrique et de nombreux capteurs (électrodes, sangle thoracique). Le sujet est assis en état de relaxation musculaire (cf. schéma 1).

Le patient ou le sujet contrôle est accueilli dès son arrivée, où sa FC est alors prise au poignet pour les sujets contrôles et les patients schizophrènes et à l'aide d'un stéthoscope pour les patients autistes car la pression du poignet peut avoir un effet stressant. Ils disposent d'un temps d'attente, de repos et de jeu, de l'ordre de 15 minutes, dans une salle prévue à cet effet et équipée d'un matériel vidéo diffusant un film adapté (dessin animé).

Il est ensuite conduit dans la bibliothèque pour l'étude du RIII. Après l'installation décrite ci-dessus, sa fréquence cardiaque est reprise au poignet pour les sujets contrôles et les patients schizophrènes, ou à l'aide d'un stéthoscope pour les patients autistes et on lui demande d'évaluer son état anxieux et sa perception douloureuse à l'aide de l'EVA-Anxiété (EVA-A) et l'EVA-Douleur (EVA-D). L'expérimentation proprement dite va commencer alors que sont observées ses réactions à l'aide de la grille d'observation (annexe).

4.1. Déroulement de l'épreuve nociceptive (Situation 1)

Après les ajustements et les essais décrits, la séquence se produit ainsi :

- 10 mesures (RIII, FC, FR et psychogalvanique) sont effectuées sans aucune stimulation, chaque mesure est séparée de 10 secondes (cette fréquence sera identique durant toute l'expérience).

- Annonce et explication par application tactile d'une stimulation de 2 mA au sujet.
- Mesures prises après l'annonce
- 10 mesures sont effectuées avec une stimulation de 2 mA.
- Annonce verbale et explication par application tactile d'une stimulation de 5 mA au sujet.
- Mesures prises après l'annonce
- 10 mesures sont effectuées avec une stimulation de 5 mA.
- Annonce de la recherche du seuil douloureux au sujet.
- Augmentation graduée jusqu'au seuil réflexe.
- Mesures au seuil et mesures lorsque le sujet annonce qu'il a mal si cela est différent du seuil.
- Fin de l'expérimentation (FC prise au poignet pour les sujets contrôles et les patients schizophrènes et à l'aide d'un stéthoscope pour les patients autistes et EVA-D et EVA-A)

4.2. Déroulement du test à la Capsaïcine et de l'EMG (Situations 2 et 3)

A la fin de l'épreuve nociceptive, le sujet va bénéficier du test à la Capsaïcine et d'un EMG tel que décrit précédemment. Avant et après chaque épreuve, sa FC est prise manuellement. On lui demande également d'évaluer son état anxieux et de douleur (EVA-A et EVA-D) au moment de la période la plus douloureuse après chaque séquence.

Le test à la Capsaïcine se déroule dans la bibliothèque, l'EMG ayant lieu dans une salle dédiée et proche.

L'ensemble de la procédure expérimentale se trouve dans les figures 3 et 4.

6. Analyses statistiques

L'analyse des effets des stimulations électriques sur le Rythme Cardiaque (RC), la Fréquence Respiratoire (FR) et le PsychoGalvanique (Sueur, PG) sera effectuée à partir d'une part, des moyennes et écart-types et, d'autre part, des médianes et erreur-type des valeurs pour chacune des populations étudiées et dans chacune des conditions (base, stimulations à 2mA, 5mA et RIII).

1^{er} étape : L'indice analysé sera la variation entre la valeur lors de la stimulation et la valeur de base (1^{er} phase du protocole, avant toute stimulation). Cet indice est exprimé en Δ (Stimulation - Base ou 5mA – 2mA, par exemple).

2^{ème} étape : Les FC, RC et PG donneront lieu à des analyse en ANOVA en mesures répétées avec les valeurs médianes puis les valeurs moyennes en prenant comme facteur inter le diagnostique (autiste, schizophrène ou témoins, (Dg)) et en facteur intra le moment du protocole (base, 2mA, 5mA et RIII, (BS)).

Nous étudierons l'effet de l'annonce sur le RC, la FR et le PG en ANOVA en mesures répétées avec le Diagnostique en facteur inter (Dg) et le moment : Base avant stimulation et stimulations à 2mA, 5mA et RIII (BS) en facteur intra. Nous étudierons le différentiel entre la valeur de Base (avant toute stimulation dans la 1^{er} partie du protocole) et la valeur à l'annonce, en utilisant l'indice Δ_{an} .

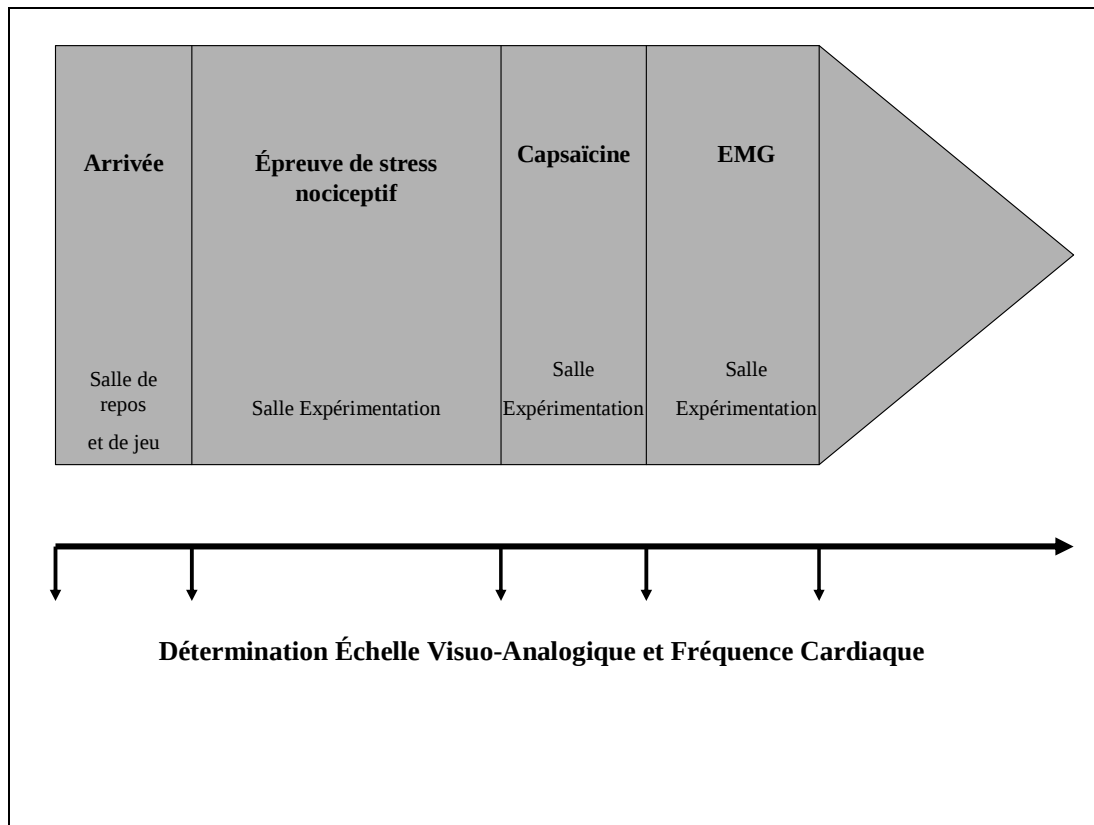


Figure 3 : Protocole expérimental complet de l'évaluation de la réponse au stress nociceptif : Incluant évaluation végétative, du système nerveux périphérique et stress nociceptif)
 (FR : Fréquence Respiratoire, FC : Fréquence Cardiaque)

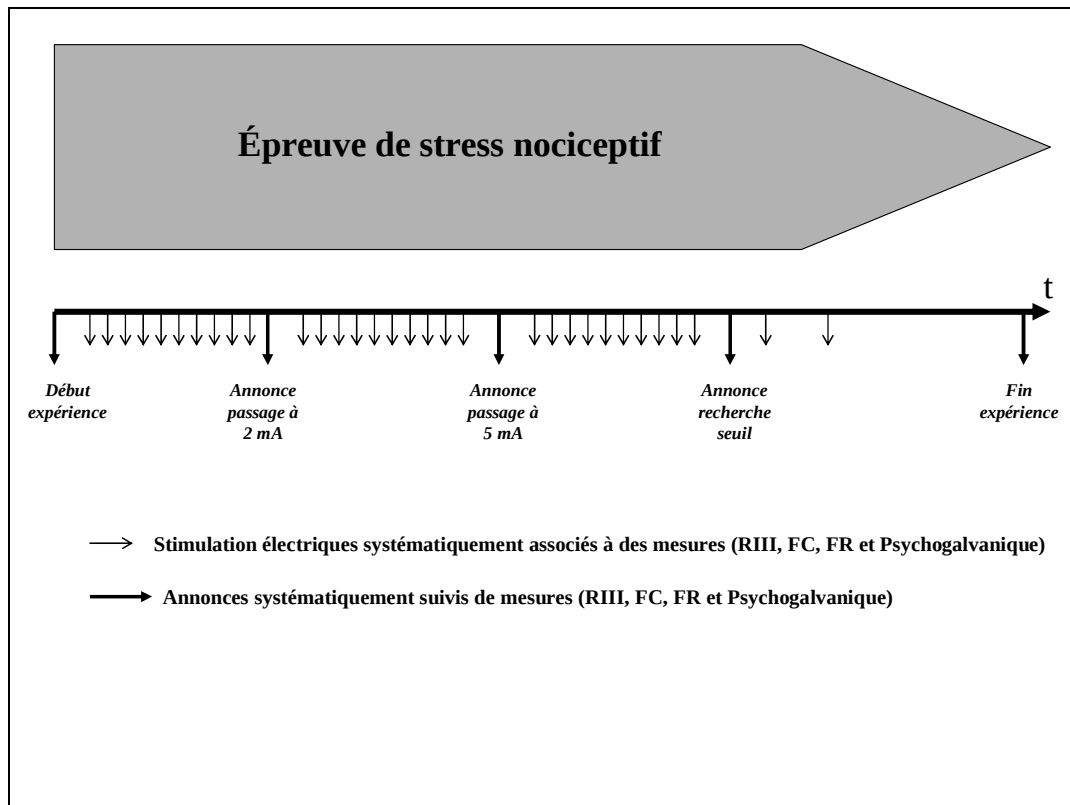


Figure 4 : Protocole expérimental de l'évaluation de la réponse au stress nociceptif (FR : Fréquence Respiratoire, FC : Fréquence Cardiaque)

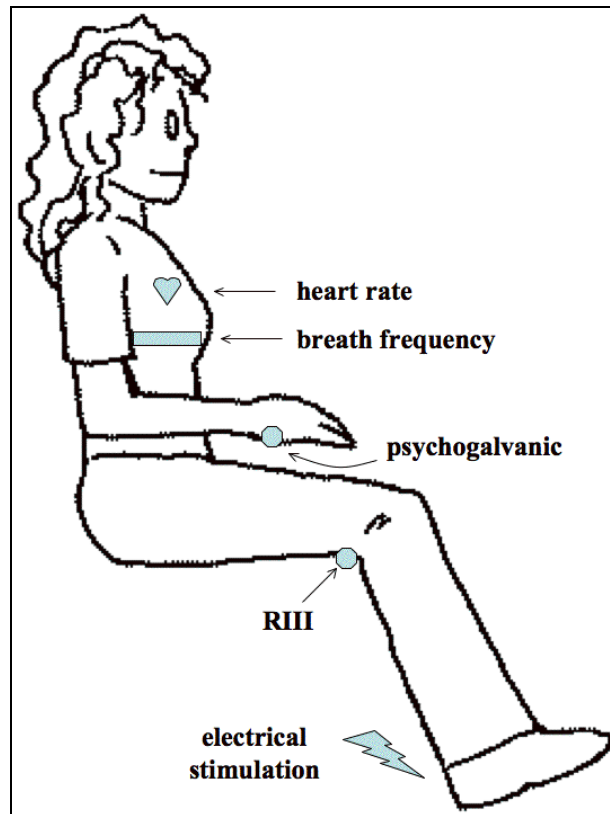


Schéma 1 : Position des électrodes sur le sujet

RESULTATS

Résultats de l'étude du stress psychosocial et du stress physique

I. Caractéristiques des populations étudiées

I.1. Etude Globale (patients Schizophrènes à Début Précoce (SDP) n=16, Témoins n= 21)

Nos patients présentent tous une schizophrénie à début précoce (SDP, début des troubles avant 18 ans). Les scores de la CGI à 6.9 ± 0.6 et de la C-GAS à 27.2 ± 8.2 témoignent de la sévérité des troubles avec un fort retentissement dans le fonctionnement social. La symptomatologie schizophrénique est également sévère, comme le montre le score à la BPRS de 66.2 ± 11.8 , et elle est marquée par les symptômes de dimension négative, ce qui est une caractéristique des SDP. Aucun sujet n'atteignait le score seuil de 15 à la MADRS et par conséquent ne validait les critères du DSM IV pour la dépression.

Les scores à l'échelle d'alexithymie sont élevés alors que les échelles de stratégie par rapport aux situations anxieuses (Coping) et de traits anxieux montrent une anxiété modérée.

Il n'existe aucune différence statistiquement significative entre les témoins sains et les patients présentant une SDP pour l'âge, les scores à la STAI et les scores au test du Coping. En revanche, le score d'alexithymie montre une différence significative entre les deux groupes (tableau 1)

Les doses de traitements sont dans les limites des habitudes de prescription pour ces patients présentant une symptomatologie sévère.

On observe dans la petite enfance des patients SDP, au decours de l'entretien parental, des antécédents de troubles autistiques (voir tableau X). Cinq patients présentent un diagnostic d'autisme complet avant l'âge de trois ans selon les critères du DSM IV et de la CIM 10. Actuellement, le diagnostic d'autisme ne peut plus être posé, mais il persiste des stéréotypes ideiques avec interets restreints dont les scores sont au dessus des scores seuils de l'autisme

dans l'algorithme de l'ADI-R. Cinq autres patients présentent des scores au dessus des scores seuils de l'algorithme de l'ADI-R dans un des trois domaines de l'autisme, sachant que ces troubles ne sont plus retrouvés, là encore, dans la période actuelle. Par ailleurs, deux patients présentent des scores au dessus des scores seuils de l'algorithme de l'ADI-R dans deux des trois domaines de l'autisme. Enfin, quatre patients ne présentent aucun score de troubles autistiques au dessus des scores seuils de l'algorithme de l'ADI-R.

Patient	S1	S2	S3	S4	S5	S6	S7	S8	S9	S10	S11	S12	S13	S14	S15	S16
Sex	M	M	M	M	F	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M
Autistic Behavioral Domains and Autism Diagnosis*																
ADI-R																
Abnormalities of Development evident at or before 36 months (cut-off=1)	3	5	3	0	0	5	5	0	0	3	0	0	0	3	1	3
Non-Verbal Communication (cut-off=7)	13	10	8	0	2	12	7	2	2	4	2	0	1	3	4	9
Verbal Communication (cut-off=8)	21	15	14	2	5	17	10	7	9	8	2	3	3	5	6	21
Reciprocal Social Interaction (cut-off=10)	28	21	7	1	12	23	14	11	7	19	5	0	6	16	18	23
Repetitive Behaviors and Stereotyped Patterns (cut-off=3)	6	7	4	4	0	0	6	2	0	8	0	0	0	4	5	11
Tableau B: Scores à l'ADI-R des patients SDP (n=16)																

Il s'agit donc d'une population de patients présentant une schizophrénie précoce classique dans sa sévérité, sa prédominance des dimensions négatives et son fort retentissement social.

	Schizophrènes (N=16)	Témoins (N=21)	t	p
score total	61,53 ($\pm$ 11,35) [30-81]	45,95 ($\pm$ 12,54) [21-69]	4,15	<0,0001
dimension “identification”	20,76 ($\pm$ 6,40) [7-30]	14,78 ($\pm$ 5,71) [7-26]	3,51	<0,001
dimension “externalisation”	24,29 ($\pm$ 5,12) [15-32]	18,63 ($\pm$ 4,50) [8-27]	4,19	<0,0001
dimension “description”	15,53 ($\pm$ 3,73) [8-22]	12,54 ($\pm$ 5,23) [6-23]	2,14	<0,05

Tableau 1 : Comparaison des scores moyens ($\pm$ écart-type) [étendue] obtenus à la TAS-20 chez les patients SDP et les sujets témoins sains

Les données sont présentées en totalité dans le tableau 5 et les moyennes se trouvent dans les tableaux 2A et 2B.

	Schizophrènes (n = 16)
Age lors de la passation	18.0 ($\pm$ 1.6)
Age de début des troubles	15.6 ($\pm$ 1.9)
BPRS	66.2 ($\pm$ 11.8)
SAPS	59.3 ($\pm$ 27.4)
SANS	68.6 ($\pm$ 26.1)
C-GAS	27.2 ($\pm$ 8.2)
STAI	41.1 ($\pm$ 7.2)
Coping	64.1 ($\pm$ 16.1)
TAS	63.3 ($\pm$ 11.5)
CGI	6.9 ($\pm$ 0.6)
MADRS	6.3 ($\pm$ 1.0)
Traitement, en équivalent chlorpromazine [écart])	312 ($\pm$ 127) mg [150-650]

Tableau 2A. Caractéristiques sociodémographiques et cliniques des patients schizophrènes

	Témoins (n = 21)
Age lors de la passation	20.1 ($\pm$ 3.1)
STAI	49.5 ($\pm$ 9.2)
Coping	56.9 ($\pm$ 16.0)
TAS	51.1 ($\pm$ 13.8)

Tableau 2B. Caractéristiques sociodémographiques et cliniques des patients SDP et des témoins sains
Moyenne ($\pm$ écart-type)

[Scale for the Assessment of Positive Symptoms \(SAPS\)](#) , [Scale for the Assessment of Negative Symptoms \(SANS\)](#) , [Child-Global Assessment Scale \(C-GAS\)](#) , [Clinical Global Impression \(CGI\)](#) , [Montgomery and Asberg Depression Rating Scale \(MADRS\)](#) , [Toronto Alexithymia Scale \(TAS 20\)](#) , [Questionnaire d'Anxiété Trait de Spielberger \(STAI\)](#)

I.2. Etude 1 : Données du protocole même jour (SDP n=8, Témoins n=8)

Tous les sujets inclus dans l'étude sont de sexe masculin et il n'existe aucune différence statistiquement significative pour l'âge entre témoins et SDP. Le tableau 5 présente les données complètes et le tableau 3 présente l'analyse des caractéristiques sociodémographiques, phénotypiques et cliniques des sujets. On notera que l'âge moyen du début des troubles schizophréniques est de 15 ans $\frac{1}{2}$ +/- 1.3 ans.

Notre population de patients SDP présente une importante sévérité de la symptomatologie négative (évaluée par le score à la SANS, 66.2 ± 32.2 dans l'absolu et également si on la compare aux scores de symptomatologie positive (évaluée par le score à la SAPS, 56.5 ± 29). Les patients ont une symptomatologie sévère évaluée par l'échelle BPRS (61.2 ± 12.6). Cette symptomatologie se retrouve dans l'échelle de fonctionnement et l'échelle d'impression clinique globale qui témoigne d'une sévérité importante (C-GAS: 30.6 ± 8.2 ; CGI: 7.2 ± 0.5). Le seuil de dépression est de 15 à la MADRS et aucun sujet n'atteignait ce score.

Les sujets de notre étude 1 sont donc des patients présentant une schizophrénie à début précoce avec une symptomatologie sévère à composante prédominante négative avec un fort retentissement dans le fonctionnement social.

Les données sont présentées en totalité dans le tableau 5 et les moyennes se trouvent dans le tableau 3.

	Schizophrènes (n = 8)	Contrôles (n = 8)	t test	p
Age lors de la passation	19.2 (± 2.1)	19.37 (±1.92)	0.21	0.83
Age de début des troubles	15.5 (± 1,3)			
BPRS	61.2 (± 12,6)			
SAPS	56.5 (± 29.0)			
SANS	66.2 (± 32.2)			
C-GAS	30.6 (± 8.2)			
STAI	49.5 (± 9.2)	41.0 (± 6.0)	1.74	0.17
Coping	56.9 (± 16.0)	60.7 (± 12.7)	1.86	0.09
TAS	62.0 (± 13.8)	51.8. (± 10.3)	3.51	0.011
CGI	7.2 (± 0.5)			
MADRS	6.7 (± 1.2)			
Traitement, en équivalent chlorpromazine [écart])	344 (± 145) mg [200-650]			

Tableau 3. Caractéristiques sociodémographiques et cliniques des sujets inclus dans le protocole cortisol salivaire sur le même jour (Etude 1)

(analyse statistiques test t de student, résultats en moyenne (± écart type))

[Scale for the Assessment of Positive Symptoms \(SAPS\)](#) , [Scale for the Assessment of Negative Symptoms \(SANS\)](#) , [Child-Global Assessment Scale \(C-GAS\)](#) , [Clinical Global Impression \(CGI\)](#) , [Montgomery and Asberg Depression Rating Scale \(MADRS\)](#) , [Toronto Alexithymia Scale \(TAS 20\)](#) , [Questionnaire d'Anxiété Trait de Spielberger \(STAI\)](#)

I.3. Etude 2 : Données du protocole jour +1 (Schizophrènes n=8, Témoins n=13)

Il n'existe aucune différence statistiquement significative pour l'âge entre témoins et patients SDP. Le tableau 5 présente les données complètes et le tableau 4 présente l'analyse des caractéristiques sociodémographiques, phénotypiques et cliniques des sujets. On notera que l'âge moyen du début des troubles schizophréniques est de 14.5 ± 0.7 ans pour les filles et 16.2 ± 0.5 ans pour les garçons, sans différence significative entre les deux groupes même si le groupe des filles ne contient que deux patientes.

Au plan descriptif, notre population de patientes SDP présente une symptomatologie négative sévère (évaluée par le score à la SANS, 69.5 ± 31.8) dans l'absolu, et également si on la compare aux scores de symptomatologie positive (évaluée par le score à la SAPS, 53 ± 24). Les garçons ont une symptomatologie plus équilibrée, présentant des scores élevés aux deux échelles (70.8 ± 10.7 à la SAPS, contre 71.5 ± 19.3 à la SANS). Les scores à l'échelle BPRS, 72 ± 4.2 pour les filles et $70.8 (\pm 10.7)$ pour les garçons, traduisent également la sévérité. Ces caractéristiques se retrouvent dans les scores à l'échelle de fonctionnement et l'échelle

d'impression clinique globale (C-GAS et CGI, respectivement à 6.5 ± 0.7 et 20 ± 0 pour les filles ; 6.5 ± 0.5 et 25 ± 7.7 pour les garçons)

Le seuil de dépression est de 15 à la MADRS et aucun sujet n'atteignait ce score.

Les sujets de notre étude sont donc des patients présentant une schizophrénie à début précoce avec une symptomatologie sévère avec un fort retentissement dans le fonctionnement social.

	Schizophrènes (n=8)	Témoins (n=13)	t test	p
Age lors de la passation	17.4 (± 0.9)	18.1 (± 2.1)	-0.99	0.34
Age de début des troubles	16.5 (± 0.7)			
BPRS	71.4 (± 8.65)			
SAPS	61.3 (± 25.9)			
SANS	74.3 (± 21.4)			
C-GAS	23.3 (± 6.6)			
STAI	41.0 (± 6.0)	35.5 (± 9.1)	1.60	0.13
Coping	70.7 (± 12.7)	61.1 (± 11.0)	1.78	0.09
TAS	62.8 (± 10.3)	47.6 (± 5.0)	4.04	0.002
CGI	6.6 (± 0.5)			
MADRS	5.7 (± 0.5)			
Traitement, en équivalent chlorpromazine [écart])	288 (± 100) [150-500]			

Tableau 4. Caractéristiques sociodémographiques et cliniques des sujets inclus dans le protocole cortisol salivaire sur deux jours (Etude 2).

(analyse statistiques test t de student, résultats en moyenne ($\pm$ écart-type))

[*Scale for the Assessment of Positive Symptoms \(SAPS\)*](#) , [*Scale for the Assessment of Negative Symptoms \(SANS\)*](#) , [*Child-Global Assessment Scale \(C-GAS\)*](#) , [*Clinical Global Impression \(CGI\)*](#) , [*Montgomery and Asberg Depression Rating Scale \(MADRS\)*](#) , [*Toronto Alexithymia Scale \(TAS 20\)*](#) , [*Questionnaire d'Anxiété Trait de Spielberger \(STAI\)*](#)

Nom		Sexe	Age	Age de début	Origine	Estimation du niveau socio-économique	Mode de début	MADRS	Spielberger	Coping	TAS	GA Sin	CG In	BPRS	SANS	SAPS	EqChl	Nb d'autres psychotropes
BDH Noe	BDH Noe	0	16	15	1	1	1	6	38	62	77	20	6	69	92	36	300	0
BRU Ben	BRU Ben	1	17	16	1	2	1	6	43	86	64	20	7	78	63	75	200	1
BUG Ste	BUG Ste	1	18	16	1	3	2	6	44	54	64	25	7	77	79	89	300	1
HUS Phi	HUS Phi	1	18	16	1	2	1	6	44	65	70	25	7	64	77	45	150	1
ISR Ste	ISR Ste	1	19	17	1	2	2	5	30	82	44	40	6	54	37	38	0	0
PIN Ant	PIN Ant	1	17	16	1	1	1	5	39	78	68	20	6	69	92	36	500	1
SUO Nic	SUO Nic	1	18	16	2	3	1	6	41	57	62	20	6	83	81	108	300	0
VAZ Bar	VAZ Bar	0	17	14	1	2	1	6	38	87	67	20	7	75	47	70	300	1
CAM Alb	CAM Alb	1	22	16	1	2	1	7	25	39	46	25	7	66	112	39	650	0
CHA Mat	CHA Mat	1	18.5	13	1	2	1	6	52	57	62	25	8	83	81	108	300	1
DIA Jer	DIA Jer	1	17	15	2	2	2	8	37	76	69	35	7	40	32	59	200	0
FER You	FER You	1	17	15	2	3	2	5	48	45	77	25	7	56	62	71	200	1
KAH Nab	KAH Nab	1	20	15	2	3	1	8	50	71	70	40	7	54	37	38	400	0
LAR Nor	LAR Nor	1	19.5	17	2	3	1	6	38	61	54	25	8	64	25	81	400	0
PAU Arn	PAU Arn	1	18	17	1	2	1	8	40	72	77	25	7	69	92	36	300	2
TRA Rap	TRA Rap	1	18.5	16	1	2	1	6	50	34	41	45	7	58	89	20	300	0

Tableau 5 : Caractéristiques démographiques et phénotypiques des patients présentant une SDP et ayant participé à la recherche (Cortisol salivaire et RIII)

BDH Noe : Cortisol Etude 2; *CAM Alb* : Cortisol Etude 1; ***CAM Alb*** : Etude RIII.

[*Scale for the Assessment of Positive Symptoms \(SAPS\)*](#) , [*Scale for the Assessment of Negative Symptoms \(SANS\)*](#) , [*Child-Global Assessment Scale \(C-GAS\)*](#) , [*Clinical Global Impression \(CGI\)*](#) , [*Montgomery and Asberg Depression Rating Scale \(MADRS\)*](#) , [*Toronto Alexithymia Scale \(TAS 20\)*](#) , [*Questionnaire d'Anxiété Trait de Spielberger \(STAI\)*](#)

II. Etude du cycle du cortisol salivaire et de la ligne de base

II.1. Etude Globale (SDP n=16, Témoins n= 21)

L'étude comparative du cycle du cortisol salivaire chez les patients SDP et les sujets contrôles, réalisée à partir d'une analyse de variance à mesures répétées, met en évidence un effet groupe significatif ($F(1,24)=4.29$, $p< 0.005$) et un effet significatif du temps ($F(4,96)=9.19$, $p< 0.001$). Tous les taux de cortisol salivaire sont anormalement élevés chez les patients SDP (voir tableau a et figure 4), en particulier les taux du matin, à savoir le prélèvement de 11h00 ($F(1,24)=4.80$, $p<0.05$) et le prélèvement de 8h10 le lendemain ($F(1,24)=2.98$, $p<0.1$).

	8h10	11h	16h	0h	8h10 (J+1)
Schizophrènes	3.16 $\pm$ 2.03	1.95 $\pm$ 0.84	1.37 $\pm$ 1.07	1.27 $\pm$ 2.95	3.40 $\pm$ 2.14
Témoins	3.04 $\pm$ 1.71	1.27 $\pm$ 0.73	1.13 $\pm$ 1.22	0.41 $\pm$ 0.28	2.11 $\pm$ 1.58

Tableau a : Moyenne ($\pm$ carte-type) des taux de cortisol salivaire durant les 5 points du cycle du cortisol (ng/ml)

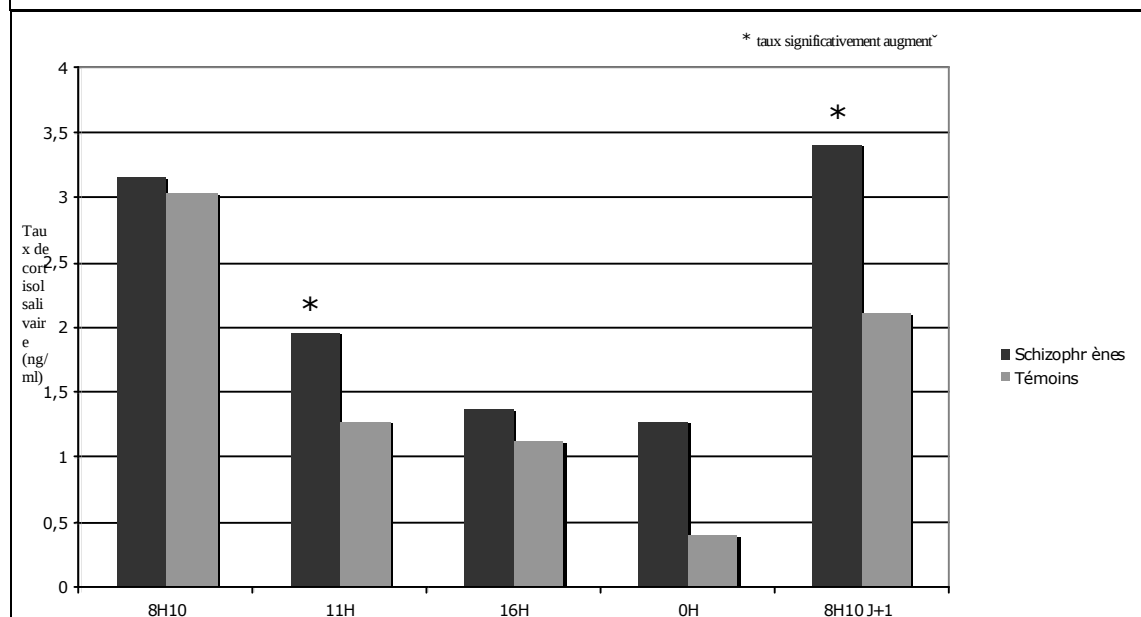


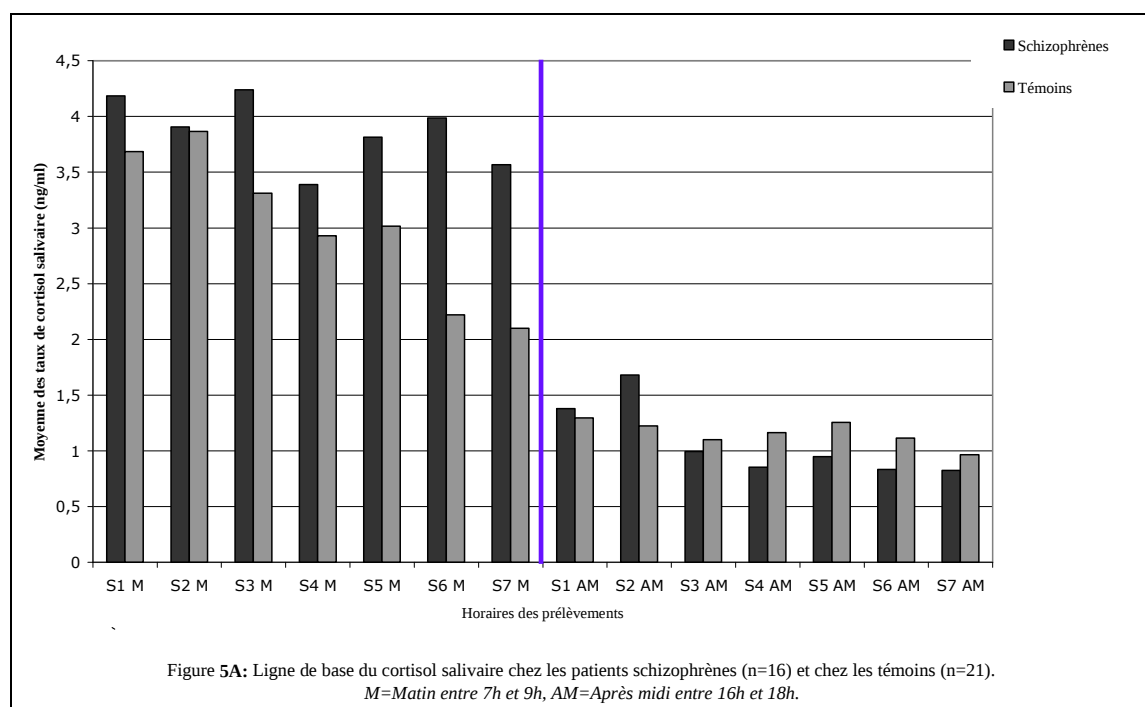
Figure 4 : Cycle du cortisol salivaire chez les patients schizophréniques et les témoins

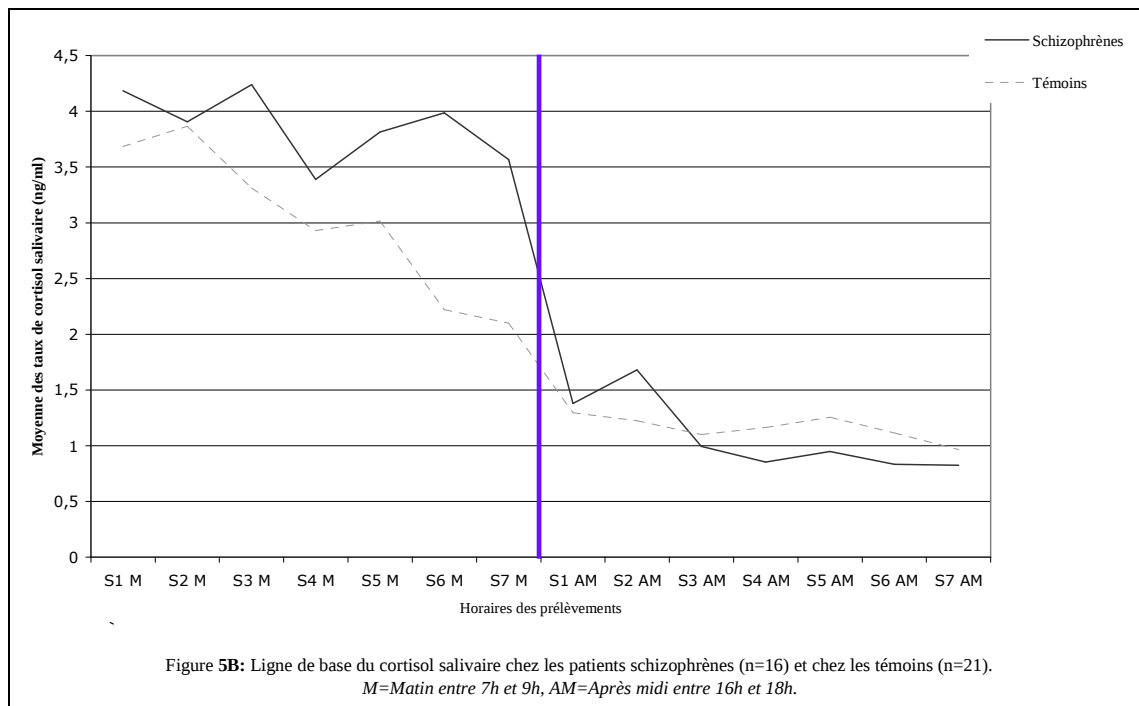
Lorsque l'on étudie la ligne de base (voir tableau 6 et 7 et figure 5A et 5B,) l'analyse de variance à mesures répétées met en évidence un effet groupe ($F(1,35)=3.36$, $p=0.075$) ainsi qu'un effet temps (de S1 à S7 le matin) ($F(6,210)=2.71$, $p=0.01$) et un effet groupe interagissant avec le temps ($F(6,210)=2.03$, $p=0.06$).

Le matin, le profil de sécrétion du cortisol au cours du temps (de S1 à S7) diffère significativement entre les patients SDP et les témoins sains : $F(6,210)=2.03$, $p=0.06$. Les taux de cortisol salivaire le matin de S1 à S7 sont systématiquement plus élevés chez les patients SDP que chez les témoins, ce qui est conforme à notre hypothèse et justifie l'utilisation d'un seuil de significativité à 0.1 ($p<0.1$). Les taux moyens de cortisol pour les prélèvements S6 et S7 sont significativement plus élevés chez les patients SDP que chez les témoins, respectivement, S6: $p<0.01$ et S7: $p<0.01$.

Les résultats sont confirmés par l'analyse de variance multivariée qui met en évidence un effet groupe ($F(1,35)=10.87$, $p=0.002$) ainsi qu'un effet groupe interagissant avec le temps ($F(6,30)=3.30$, $p=0.012$).

En revanche, l'après-midi, le profil de sécrétion du cortisol au cours du temps (de S1 à S7) ne diffère pas entre les patients SDP et les témoins sains : $F(6,180)=1.23$, $p=0.29$.





II.2. Etude 1 : Données du protocole même jour (SDP n=8, Témoins n=8)

Dans un premier temps, si l'on compare les moyennes de chaque prélèvement entre patients SDP et témoins sains on n'observe pas de différence significative à l'exception d'un prélèvement pour lesquels le taux de cortisol salivaire est significativement plus élevé chez les patients. Pour le 3^{ème} prélèvement du matin (S2BM), on retrouve moyenne $_{\text{témoins}} = 3.41 \pm 1.28$ et moyenne $_{\text{patients}} = 3.95 \pm 1.39$ ($F(1,18) = 7.3$, $p < 0.03$).

Dans un second temps, si l'on travaille sur le profil de réponse du cortisol au cours du temps, on observe que les moyennes du taux de cortisol salivaire sur 16 sujets (groupe même jour) avec l'analyse des 7 points à mesures répétées ne diffèrent ni le matin : $F(6,48)=0.28$, $p = 0.94$ ni l'après-midi: $F(6,60)=0.69$, $p = 0.65$.

Si l'on analyse et compare les moyennes, avec un test de student, le matin et l'après-midi, elles sont significativement supérieures le matin, par rapport à l'après-midi pour :

- tous les sujets ($m_{\text{matin}} = 3.89$, $m_{\text{après-midi}} = 3.33$; $t = 7.78$ et $p = 0.0001$),
- pour les patients seuls ($m_{\text{matin}} = 3.52$, $m_{\text{après-midi}} = 1.35$; $t = 4.61$ et $p = 0.0004$),
- pour les témoins seuls ($m_{\text{matin}} = 4.26$, $m_{\text{après-midi}} = 1.27$; $t = 6.39$ et $p = 0.0001$).

En ce qui concerne les écart-types (ds), ils sont significativement supérieurs le matin, par rapport à l'après-midi pour :

- tous les sujets ($t = 3.38$ et $p = 0.004$),
- les patients seuls ($t = 2.99$ et $p = 0.01$).

Ce n'est pas le cas pour les témoins seuls ($t = 1.78$ et $p = 0.10$), ce qui suggère que la différence significative trouvée pour tous les sujets est due aux témoins.

Les moyennes de concentration du cortisol salivaire durant la ligne de base sont donc plus élevées le matin que l'après-midi pour les patients SDP comme pour les témoins.

Les taux de cortisol salivaire durant la ligne de base (Etude 1) sont dans le tableau 6.

II.3. Etude 2 : Données du protocole jour +1 (SDP n=8, Témoins n=13)

Dans un premier temps, si l'on compare les moyennes de chaque prélèvement entre patients SDP et témoins sains on n'observe aucune différence significative à l'exception de 2 prélèvements pour lesquels le taux de cortisol salivaire est significativement plus élevé chez les patients. Pour le 2^{ème} prélèvement du matin (S2BM) on retrouve moyenne témoins = 0.97 ± 0.59 et moyenne patients 1.13 ± 0.82 ($F(1,14) = 5.12$, $p < 0.05$). Pour le 6^{ème} prélèvement du matin (S2BM) on retrouve moyenne témoins = 1.06 ± 1.15 et moyenne patients 0.97 ± 0.38 ($F(1,14) = 6.33$, $p < 0.03$).

Dans un second temps, si l'on travaille sur les profils de réponse lors de la ligne de base le matin, on observe le profil de sécrétion du cortisol au cours du temps (de S1 à S7 à mesures répétées) diffère significativement entre les patients SDP et les témoins sains : $F(6,84)=3.57$, $p < 0.004$. En revanche, l'après-midi, le profil de sécrétion du cortisol au cours du temps (de S1 à S7) ne diffère pas entre les patients SDP et les témoins sains. Les taux de cortisol salivaire durant la ligne de base (Etude 2) sont dans le tableau 7.

	Ligne de base du Cortisol Salivaire				Taux de cortisol salivaire durant l'épreuve de stress physique				Taux de cortisol salivaire durant l'épreuve de stress Psychosocial			
	Témoins		Schizophrènes		Témoins		Schizophrènes		Témoins		Schizophrènes	
S1 M	4,43	3,20	6,18	2,12	5,33	2,07	4,49	2,66	5,14	1,68	3,82	2,69
S2 M	4,63	2,07	4,71	2,12	5,43	3,06	3,84	2,72	4,86	1,67	3,12	1,48
S3 M	3,41	1,28	3,95	1,39	4,51	2,58	3,50	1,46	5,26	2,01	4,76	2,03
S4 M	3,13	0,48	3,48	1,59	4,54	2,06	4,14	1,29	5,47	2,63	5,03	2,33
S5 M	3,31	1,23	3,70	1,83	4,29	1,63	4,14	1,60	4,73	1,96	5,28	2,19
S6 M	2,50	0,60	4,01	2,31	3,38	1,47	3,70	1,05	3,48	1,55	4,25	2,10
S7 M	2,24	0,69	4,02	1,91	2,68	1,13	3,53	0,96	3,14	1,51	3,39	0,86
S1 AM	1,36	0,33	1,60	1,21	1,99	0,99	1,84	0,64	2,50	0,95	1,51	0,58
S2 AM	1,48	0,52	2,23	2,32	1,81	0,80	1,51	0,56	2,13	0,67	1,38	0,40
S3 AM	1,28	0,29	1,08	1,00	2,07	1,04	1,48	0,34	2,53	1,64	1,36	0,64
S4 AM	1,36	0,59	0,86	0,72	2,12	1,49	1,27	0,26	2,28	2,10	1,11	0,70
S5 AM	1,26	0,65	0,96	0,76	2,06	1,33	1,27	0,48	2,24	2,29	1,06	0,36
S6 AM	1,17	0,55	0,70	0,55	1,77	1,28	1,13	0,40	1,66	1,67	1,19	0,64
S7 AM	1,16	0,59	0,86	0,55	1,33	0,63	1,67	1,45	1,31	1,21	1,29	0,86

Tableau 6 : ETUDE 1. Taux du cortisol salivaire pour les patients SDP et témoins durant la ligne de base, l'épreuve de stress psychosocial et l'épreuve de stress physique.

S : Prélèvement de cortisol salivaire, M : Matin, AM : Après-midi

	Ligne de base du Cortisol Salivaire		Taux de cortisol salivaire durant l'épreuve de stress psychosocial				Taux de cortisol salivaire durant l'épreuve de stress physique			
	Témoins	Schizophrènes	Témoins	Schizophrènes	Témoins	Schizophrènes	Témoins	Schizophrènes	Témoins	Schizophrènes
S1 AM	1,23 ↴ 1,10	1,16 ↴ 0,58	1,43 ↴ 0,78	1,38 ↴ 0,76	2,14 ↴ 2,94	0,99 ↴ 0,43				
S2 AM	0,97 ↴ 0,59	1,13 ↴ 0,82	1,16 ↴ 0,58	1,20 ↴ 0,66	2,21 ↴ 3,44	0,92 ↴ 0,28				
S3 AM	0,92 ↴ 0,48	0,91 ↴ 0,31	1,20 ↴ 0,42	1,21 ↴ 0,82	1,72 ↴ 2,88	0,75 ↴ 0,27				
S4 AM	0,97 ↴ 0,73	0,85 ↴ 0,30	1,16 ↴ 0,52	1,07 ↴ 0,61	1,59 ↴ 2,55	0,75 ↴ 0,29				
S5 AM	1,25 ↴ 1,64	0,94 ↴ 0,50	1,09 ↴ 0,46	1,03 ↴ 0,64	1,37 ↴ 2,38	0,71 ↴ 0,32				
S6 AM	1,06 ↴ 1,15	0,97 ↴ 0,38	0,96 ↴ 0,42	1,09 ↴ 0,77	1,19 ↴ 1,79	0,73 ↴ 0,30				
S7 AM	0,77 ↴ 0,58	0,79 ↴ 0,41	0,73 ↴ 0,27	0,94 ↴ 0,66	1,10 ↴ 1,36	0,75 ↴ 0,28				
S1 M	2,94 ↴ 2,66	2,19 ↴ 2,05	3,40 ↴ 3,20	4,25 ↴ 3,46	3,16 ↴ 2,49	3,75 ↴ 1,90				
S2 M	3,70 ↴ 2,68	2,70 ↴ 2,83	2,66 ↴ 2,80	3,69 ↴ 3,47	2,75 ↴ 2,02	3,98 ↴ 1,72				
S3 M	3,21 ↴ 2,29	4,53 ↴ 3,06	2,60 ↴ 2,30	2,00 ↴ 1,09	2,14 ↴ 1,64	3,07 ↴ 1,11				
S4 M	2,73 ↴ 1,98	3,30 ↴ 2,77	2,66 ↴ 2,45	1,97 ↴ 1,19	2,07 ↴ 1,47	2,75 ↴ 1,03				
S5 M	2,72 ↴ 1,97	3,93 ↴ 2,59	2,16 ↴ 2,07	2,02 ↴ 1,16	1,97 ↴ 1,44	2,98 ↴ 0,86				
S6 M	1,94 ↴ 1,08	3,96 ↴ 2,09	1,96 ↴ 1,72	2,75 ↴ 1,43	1,78 ↴ 1,24	3,08 ↴ 0,75				
S7 M	1,96 ↴ 1,45	3,11 ↴ 1,25	1,58 ↴ 1,34	2,52 ↴ 1,13	2,46 ↴ 2,72	3,00 ↴ 1,26				

Tableau 7 : ETUDE 2. Taux du cortisol salivaire pour les patients SDP et témoins durant la ligne de base, l'épreuve de stress psychosocial et l'épreuve de stress physique.

S : Prélèvement de cortisol salivaire, M : Matin, AM : Après-midi

III. Etude 1 : Epreuves matin et après-midi, le même jour.

III.1. Analyses descriptives

III.1.1. Taux de cortisol salivaire

Les moyennes des dosages de cortisol de S1 à S7 sont données au repos (ligne de base) et en fonction des deux types d'épreuves de stress, le matin et l'après-midi pour les deux groupes de sujets dans le tableau 6. Les moyennes de cortisol salivaire se situent entre 1 et 6 ng/ml. Elles sont plus élevées le matin que l'après-midi.

III.1.2. Statut de répondeur

Nous avons classé les sujets à l'épreuve de stress psychosocial et à l'épreuve de stress physique en déterminant les répondeurs selon la définition d'une réponse du cortisol (ΔC) d'au moins 1ng/ml (avec la formule: $\Delta C = [(S3+ S4+ S5) - (S2+ S7)]^{\text{de la session}} - [(S3+ S4+ S5) - (S2+ S7)]^{\text{du cycle basal}}$). Les résultats sont présentés dans le tableau 8.

On constate que la seule épreuve où les patients SDP sont plus répondeurs que les témoins est l'épreuve de stress psychosocial lors de la session du matin (6 vs 4). Dans toutes les autres épreuves, les témoins répondent plus que les schizophrènes.

Nous avons effectué des tests du χ^2 en comparant témoins et patients SDP par rapport à leur qualité de répondeur et de non répondeur. Il n'existe aucune différence significative portant sur le statut répondeur ou non répondeur, entre les patients SDP et les témoins pour aucune des sessions.

La population étudiée est insuffisante pour établir des corrélations entre le caractère répondeur/non répondeur et les cotations des échelles cliniques.

<i>Répondeur à l'épreuve Psychosociale le matin</i>	<i>Répondeur à l'épreuve Psychosociale l'après-midi</i>	<i>Répondeur à l'épreuve Physique le matin</i>	<i>Répondeur à l'épreuve Psychosociale l'après-midi</i>	<i>Sujet</i>
0	0	1	0	T1
0	0	0	0	T5
1	0	0	1	T6
0	0	0	0	T9
1	1	1	1	T10
1	1	1	1	T11
0	1	0	1	T12
1	1	1	0	T13
0	0	0	0	JER DIA
1	0	0	0	Arn PAU
1	1	1	0	Mat CHA
0	0	0	0	You FER
1	1	1	1	Nab KAD
1	0	0	0	Alb CAM
1	1	0	1	Nor LAR
1	0	0	0	Raf TRA

Tableau 8 : Classification des répondeurs (1) et des non-répondeurs (0) en fonction de $\Delta c > 0$
T=Témoins, Initiales = Schizophrènes

III.1.3. Fréquences cardiaques

Pour chaque groupe de sujets, on calcule la moyenne de la fréquence cardiaque (FC) lors de chaque type de stress (FC maximale lors du stress correspondant au pic pendant l'épreuve de stress – FC au repos durant la ligne de base).

Les résultats sont donnés dans le tableau 9.

On observe que la fréquence cardiaque s'élève pour chaque épreuve de stress, de façon plus importante pour le stress physique. Ces résultats sont une façon de valider le caractère stressant des épreuves de stress pour le sujet.

	Epreuve de stress psychosocial		Epreuve de stress physique	
	Témoins	Schizophrènes	Témoins	Schizophrènes
Matin	30	25	88	72
Après-midi	30	24	84	79

Tableau 9 : Amplitude moyenne des fréquences cardiaques pour chaque épreuve de stress pour les témoins et les schizophrènes, en fonction du matin et de l'après-midi.

III.2. Analyses statistiques

III.2.1. Etude des réponses du cortisol salivaire et du rythme cardiaque durant les deux types d'épreuve de stress comparant témoins et patients schizophrènes

Durant la procédure de stress psychosocial, nous avons enregistré le rythme cardiaque et effectué les prélèvements de cortisol salivaire.

III.2.1.1. Comparaison intergroupe (schizophrènes vs témoins)

1.2.1.4.1. Cortisol salivaire : Epreuve de stress psychosocial

- Nous avons étudié chaque prélèvement. Il existe une différence significative pour le 2^{ème} prélèvement du matin (S2PM, cf tableau 6) ($F(1,8) = 7.30$, $p < 0.03$); ainsi que pour le 1^{er} et 2^{ème} prélèvement de l'après-midi (S1PAM et S2PAM, cf. tableau 6)) (respectivement $F(1,12) = 3.42$, $p < 0.09$ et $F(1,12) = 5.18$, $p < 0.05$). Les taux de cortisol salivaire le matin de S1 à S7 sont systématiquement plus élevés chez les patients SDP

que chez les témoins, ce qui est conforme à notre hypothèse et justifie l'utilisation d'un seuil de significativité à 0.1 ($p < 0.1$).

- Nous avons, également, analysé le profil de sécrétion du cortisol salivaire. Nous n'avons trouvé aucun effet statistique du groupe d'appartenance entre les patients et les sujets témoins. Il n'existe, en effet, aucune différence significative entre les patients et les témoins si l'on prend en compte le profil de sécrétion du matin ($F(1,11) = 0$, $p = 0.96$) ou de l'après-midi ($F(1,12) = 2.30$, $p = 0.15$) durant l'épreuve psychosociale.
- Pour le Δc , réponse du cortisol salivaire durant l'épreuve, il n'existe aucune différence entre les patients SDP et les sujets témoins si l'on prend en compte le matin seulement ou l'après-midi seulement (cf. tableau 10).

1.2.1.4.2. Cortisol Salivaire : Epreuve de stress physique

- Il n'existe aucune différence statistiquement significative entre témoins et patients SDP lorsque l'on analyse les prélèvements individuellement du matin, puis de l'après-midi.
- Nous n'avons trouvé aucun effet statistique du groupe d'appartenance entre les patients et les sujets témoins. Il n'existe en effet aucune différence significative entre les patients et les témoins si l'on prend en compte le profil de sécrétion seulement le matin ($F(1,12) = 0.24$, $p = 0.64$) ou seulement l'après-midi ($F(1,10) = 0.53$, $p = 0.48$).
- Pour le Δc , réponse du cortisol salivaire durant l'épreuve, il n'existe aucune différence entre les patients SDP et les sujets témoins si l'on prend en compte le matin seulement ou l'après-midi seulement (cf. tableau 10).

1.2.1.4.3. Fréquence cardiaque : Epreuve de stress psychosocial

- Il n'existe pas de différence statistiquement significative entre les patients et les témoins pour la variation de la fréquence cardiaque, si l'on tient compte de la journée entière ($t = -1.04$, $p = 0.32$), du matin seulement ($t = -0.74$, $p = 0.48$) ou de l'après-midi seulement ($t = -0.73$, $p = 0.49$).

1.2.1.4.4. Fréquence cardiaque : Epreuve de stress physique

- Il n'existe pas de différence statistiquement significative entre les patients et les sujets témoins pour la variation de la fréquence cardiaque, si l'on tient compte du matin seulement ($t = -1.88$, $p = 0.10$) ou de l'après-midi seulement ($t = -0.59$, $p = 0.58$).

III.2.1.2. Comparaison test-retest (matin vs après-midi)

1.2.1.4.5. Cortisol salivaire : Epreuve de stress psychosocial

- Les patients SDP présentent un niveau de décharge de cortisol très supérieur le matin ($\Delta c = 8.35 \pm 7.25$) par rapport à l'après-midi ($\Delta c = 0.93 \pm 0.94$). Cette différence est statistiquement significative ($F(1,3)=10.32$, $p < 0.05$). Cette différence n'a pas été retrouvée chez les sujets témoins ($(\Delta c \text{ matin} = 6.04 \pm 7.1$; $\Delta c \text{ après-midi} = 2.44 \pm 4.97)$ ($F(1, 5)=1.72$, $p = 0.25$)). (Tableau 11)

Il n'existe aucune différence statistiquement significative entre matin et après-midi, si l'on prend en compte tous les patients ($F(1,8)=0.29$, $p=0.60$) ou les témoins seuls (tableau 11).

1.2.1.4.6. Cortisol salivaire : Epreuve de stress physique

- Il n'existe aucune différence statistiquement significative entre matin et après-midi, si l'on prend en compte tous les patients ($F(1,7)=0.48$, $p=0.52$) ou les patients SDP seuls ou témoins seuls (tableau 11).

1.2.1.4.7. Fréquence cardiaque : Epreuve de stress psychosocial

- Il n'existe aucune différence entre le matin et l'après-midi si l'on prend en compte le profil de fréquence de tous les sujets ($t = .15$, $p = 0.88$), des sujets SDP seulement ($t = 0.07$, $p = 0.95$) ou seulement des sujets témoins ($t = 0.15$, $p = 0.98$).

1.2.1.4.8. Fréquence cardiaque : Epreuve de stress physique

- Il n'existe aucune différence entre matin et après-midi si l'on prend en compte le profil de fréquence de tous les sujets ($t = 0.16$, $p = 0.18$), des sujets SDP seulement ($t = -0.85$, $p = 0.43$) ou seulement des sujets témoins ($t = -0.53$, $p = 0.61$).

III.2.1.3. Etude de l'effet d'arrivée à l'hôpital

1.2.1.4.9. Epreuve psychosociale

Il n'existe aucune différence significative entre les témoins et les patients lorsque l'on analyse les scores du Δn session par session ($\Delta n = [(S1 - S2)_{\text{durant la session}}] - [(S1 - S2)_{\text{durant la ligne de base}}]$). Nous avons donc utilisé un autre indice mesurant l'effet d'arrivée à l'hôpital, le $\Delta n2$ ($S1_{\text{durant la session}} - S1_{\text{durant la ligne de base}}$). Il n'existe, pour le $\Delta n2$, aucune différence significative entre les témoins et les SDP pour le matin. En revanche, on retrouve une différence significative l'après-midi pour le $\Delta n2$: $\Delta n2_{\text{matin}} = -2.06 \pm 3.73$; $\Delta n2_{\text{après-midi}} = -0.09 \pm 1.07$; $F(1,12) = 5.41$, $p < 0.05$. Lorsque les patients SDP reviennent pour l'épreuve psychosociale l'après-midi, il semble ne pas exister pas d'effet de nouveauté pour eux.

1.2.1.4.10. Epreuve physique

Il n'existe aucune différence significative entre les témoins et les patients lorsque l'on analyse les scores du Δn et du $\Delta n2$ matin ou après-midi.

	Schizophrènes	Témoins	t test ou F ²	p
4A. Réponse Cortisol (ligne de base) lors de l'épreuve de stress psychosocial				
ΔC_M	8.36 $\bar{\cap}$ 7.27	6.04 $\bar{\cap}$ 7.1	0 ²	0.99
ΔC_{AM}	0.93 $\bar{\cap}$ 0.94	2.44 $\bar{\cap}$ 4.97	0.42 ²	0.54
ΔH_{AM}	25	30	-0.74	0.48
ΔH_{PM}	24	30	-0.73	0.49
4B. Réponse Cortisol (ligne de base) lors de l'épreuve de stress physique				
ΔC_M	0.58 $\bar{\cap}$ 3.56	2.22 $\bar{\cap}$ 4.09	0.68 ²	0.44
ΔC_{AM}	0.87 $\bar{\cap}$ 0.50	2.08 $\bar{\cap}$ 3.57	2.31 ²	0.17
ΔH_M	72	88	-1.88	0.10
ΔH_{AM}	79	84	-0.59	0.58

Tableau 10. Comparaison intergroupe (schizophrènes vs Témoins) des réponses de cortisol et fréquences cardiaque dans les deux types de situations expérimentales le matin et l'après-midi.

$$\Delta C = [(S3+ S4+ S5) - (S2+ S7)]^{de\ la\ session} - [(S3+ S4+ S5) - (S2+ S7)]^{du\ cycle\ basal}, \text{ moyenne } \bar{\cap} \text{ écart type}$$

$$\Delta H = FC_{MAX} - FC_{MIN}; FC = \text{Fréquence Cardiaque}$$

	Matin	Après-midi	F	p
5A. Réponse Cortisol (ligne de base) lors de l'épreuve de stress psychosocial				
Témoins ΔC	6.04 $\bar{\cap}$ 7.1	2.44 $\bar{\cap}$ 4.97	1.72	0.25
SDP ΔC	8.36 $\bar{\cap}$ 7.27	0.93 $\bar{\cap}$ 0.94	10.32	0.049
5B. Réponse Cortisol (ligne de base) lors de l'épreuve de stress physique				
Témoins ΔC	2.22 $\bar{\cap}$ 4.09	2.08 $\bar{\cap}$ 3.57	0.18	0.69
SDP ΔC	0.58 $\bar{\cap}$ 3.56	0.87 $\bar{\cap}$ 0.50	0.61	0.49

Tableau 11. Comparaison test-retest (matin vs après-midi) des réponses cortisol dans les deux types de situations expérimental chez les patients et les témoins.

$$\Delta C = [(S3+ S4+ S5) - (S2+ S7)]^{de\ la\ session} - [(S3+ S4+ S5) - (S2+ S7)]^{du\ cycle\ basal}, \text{ moyenne } \bar{\cap} \text{ écart type}$$

IV. Etude 2 : Epreuves après-midi et matin, jour+1.

IV.1. Analyses descriptives

IV.1.1. Taux de cortisol salivaire

Les moyennes des dosages de cortisol de S1 à S7 sont données au repos (ligne de base) et en fonction des deux types d'épreuves de stress, le matin et l'après-midi pour les deux groupes de sujets dans le tableau 7. Les moyennes de cortisol salivaire se situent entre 0.7 et 4.5 ng/ml. Elles sont plus élevées le matin que l'après-midi.

IV.1.2. Statut de répondeur

Nous avons classé les sujets à l'épreuve de stress psychosocial et l'épreuve de stress physique en déterminant les répondeurs définis par une réponse du cortisol (Δc) au moins supérieure à 1ng/ml $> (\Delta C = [(S3+ S4+ S5) - (S2+ S7)]^{\text{de la session}} - [(S3+ S4+ S5) - (S2+ S7)]^{\text{du cycle basal}})$, les résultats sont présentés dans le tableau 12.

Nous avons effectué des tests du χ^2 en comparant témoins et patients SDP par rapport à leur qualité de répondeur et de non répondeur. Il existe une différence significative portant sur le statut répondeur ou non répondeur, durant la session de stress psychosocial du matin $\chi^2(1)=4.39$, $p<0.05$. Cette différence est visible (tableau 12B) puisqu'il n'existe aucun répondeur chez les patients SDP pour cette session du matin. Rappelons que cette session est, dans l'étude 2 (protocole jour +1), une situation de re-test.

Aucun autre résultat ne montre de différence significative entre les témoins sains et les patients schizophrènes.

La population étudiée est insuffisante pour faire des corrélations entre le caractère répondeur/non répondeur et les cotations des échelles cliniques.

<i>Répondeur à l'épreuve Psychosociale le matin</i>	<i>Répondeur à l'épreuve Psychosociale l'après-midi</i>	<i>Répondeur à l'épreuve Physique le matin</i>	<i>Répondeur à l'épreuve physique l'après-midi</i>	<i>Sujet</i>
0	0	0	0	T1
1	0	0	0	T44
0	0	0	0	T43
1	1	1	0	T41
0	0	0	0	T40
0	0	0	0	T38
0	0	0	0	T37
1	0	0	0	T36
1	1	1	0	T35
1	0	0	0	T34
0	1	0	0	T33
0	0	0	0	T31
0	0	0	1	T23
0	0	0	0	Ste Mil
0	0	1	0	Ste ISR
0	0	0	0	Phi HUS
0	0	0	0	Noe BDH
0	0	0	0	Cat LAR
0	1	0	0	Ben BRU
0	0	1	0	Bar VAZ
0	0	0	0	Ant PIN

Tableau 12 : Classification des répondeurs (1) et des non-répondeurs (0) en fonction de $\Delta c > 0$

T=Témoins, Initiales = Schizophrènes

IV.1.3. Fréquences cardiaques

Pour chaque groupe de sujet, on calcule la moyenne de la fréquence cardiaque (FC) lors de chaque type de stress (FC maximale lors du stress correspondant au pic pendant l'épreuve de stress – FC au repos durant la ligne de base).

Les résultats sont donnés dans le tableau 13.

On observe que la fréquence cardiaque s'élève pour chaque épreuve de stress, de façon plus importante pour le stress physique. Ces résultats sont une façon de valider le caractère stressant des épreuves de stress pour le sujet.

	Epreuve de stress psychosocial		Epreuve de stress physique	
	Témoins	Schizophrènes	Témoins	Schizophrènes
Matin	31	26	86	73
Après-midi	29	23	85	80

Tableau 13 : Amplitude moyenne des fréquences cardiaques pour chaque épreuve de stress pour les témoins et les schizophrènes, en fonction du matin et de l'après-midi.

IV.2. Analyses statistiques

IV.2.1. Etude des réponses du cortisol salivaire et du rythme cardiaque durant les deux types d'épreuve de stress comparant témoins et patients schizophrènes

Durant la procédure de stress psychosocial, nous avons enregistré le rythme cardiaque et effectué les prélèvements de cortisol salivaire.

IV.2.1.1. Comparaison intergroupe (schizophrènes vs témoins)

1.2.1.4.11. Cortisol salivaire : Epreuve de stress psychosocial

- Nous avons comparé les différents prélèvements individuellement entre patients et témoins. Il n'existe aucune différence significative pour aucun prélèvement du matin comme de l'après-midi entre patients et témoins.
- Nous avons également analysé les profils de sécrétion du cortisol salivaire. Nous n'avons trouvé aucun effet statistique du groupe d'appartenance entre les patients et les sujets témoins. Il n'existe, en effet, aucune différence significative entre les patients et les témoins si l'on prend en

compte le profil de sécrétion du matin ($F(1,14) = 0, p = 0.99$) ou de l'après-midi ($F(1,17) = 0.01, p = 0.90$).

- Il n'existe aucune différence significative entre les patients et les témoins si l'on compare les réponses du cortisol du matin, d'une part et de l'après-midi d'autre part (tableau 14).

1.2.1.4.12. Cortisol Salivaire : Epreuve de stress physique

- Il n'existe qu'une seule différence significative pour un prélèvement du matin comme de l'après-midi entre patients et témoins ; elle concerne le 6^{ème} prélèvement du matin ($F(1,15) = 5.45, p < 0.05$).
- Nous n'avons trouvé aucun effet statistique du groupe d'appartenance entre les patients et les sujets témoins. Il n'existe en effet aucune différence significative entre les patients et les témoins si l'on prend en compte le profil de sécrétion du matin ($F(1,14) = 0, p = 0.99$) ou de l'après-midi ($F(1,16) = 0.75, p = 0.39$).
- Il n'existe aucune différence entre les patients SDP et les sujets témoins si l'on prend en compte le matin seulement ou l'après-midi seulement (cf. tableau 14).

1.2.1.4.13. Fréquence cardiaque : Epreuve de stress psychosocial

- Il n'existe pas de différence statistiquement significative entre les patients et les témoins pour la variation de la fréquence cardiaque.

1.2.1.4.14. Fréquence cardiaque : Epreuve de stress physique

- Il n'existe pas de différence statistiquement significative entre les patients et les témoins pour la variation de la fréquence cardiaque.

IV.2.1.2. Comparaison test-retest (après-midi vs matin)

1.2.1.4.15. Cortisol salivaire : Epreuve de stress psychosocial

- Il n'existe aucune différence statistiquement significative en ce qui concerne le niveau de réponse du cortisol salivaire si l'on compare le matin et l'après-midi pour les patients SDP comme pour les témoins (tableau 15).
- Si l'on prend en compte tous les sujets, on observe une différence qui approche la significativité entre la réponse cortisol du matin et celle de l'après-midi ($F(1,12) = 4.59, p = 0.053$).

1.2.1.4.16. Cortisol salivaire : Epreuve de stress physique

Il n'existe aucune différence statistiquement significative entre matin et après-midi, si l'on prend en compte tous les patients ($F(1,13)=0.08$, $p=0.78$) ou les patients SDP seuls ou témoins seuls (tableau 15).

1.2.1.4.17. Fréquence cardiaque : Epreuve de stress psychosocial

Il n'existe pas de différence statistiquement significative entre les patients et les témoins pour la variation de la fréquence cardiaque.

1.2.1.4.18. Fréquence cardiaque : Epreuve de stress physique

Il n'existe pas de différence statistiquement significative entre les patients et les témoins pour la variation de la fréquence cardiaque.

IV.2.1.3. Etude de l'effet d'arrivée à l'hôpital

On analyse les scores du Δn session par session ($\Delta n = [(S1 - S2)_{\text{durant la session}}] - [(S1 - S2)_{\text{durant la ligne de base}}]$). Nous avons aussi utilisé un autre indice mesurant l'effet d'arrivée à l'hôpital, le $\Delta n2$ ($S1_{\text{durant la session}} - S1_{\text{durant la ligne de base}}$).

1.2.1.4.19. Epreuve psychosociale

Il n'existe aucune différence significative entre les témoins et les patients lorsque l'on analyse les scores du Δn et du $\Delta n2$ matin ou après-midi.

1.2.1.4.20. Epreuve physique

Il n'existe aucune différence significative si l'on compare témoins et patients pour le Δn ($S1-S2$ de l'épreuve) – ($S1-S2$ de la base) de chaque session. Si l'on utilise l'autre indice d'arrivée à l'hôpital, que nous avons appelé $\Delta n2$ ($S1$ de l'épreuve) – ($S1$ de la base); il existe une différence approchant la significativité pour l'épreuve physique l'après-midi où l'on retrouve pour le $\Delta n2$: $F(1,12)=4.35$, $p<0.06$, mais pas pour le matin où l'on retrouve pour le $\Delta n2$: $F(1,12)=2.11$, $p=0.17$. Nous avons retrouvé aussi une interaction en fonction de l'horaire puisque matin et après-midi sont significativement différents, lorsque l'on prend en compte tous les sujets ($F(1,12)=5.05$, $p<0.5$).

	Schizophrènes	Témoins	t test ou F ²	p
14A. Réponse Cortisol (ligne de base) lors de l'épreuve de stress psychosocial				
ΔC_M	-7.25 $\pm$ 7.27	0.01 $\pm$ 6.96	2.88 ²	0.12
ΔC_{AM}	0.36 $\pm$ 1.06	0.11 $\pm$ 1.95	0.69 ²	0.42
ΔH_{AM}	26	31	1.65	0.12
ΔH_{PM}	23	29	1.64	0.12
14B. Réponse Cortisol (ligne de base) lors de l'épreuve de stress physique				
ΔC_M	-3.73 $\pm$ 9.69	-2.51 $\pm$ 8.39	0.06 ²	0.80
ΔC_{AM}	-0.26 $\pm$ 0.63	-0.10 $\pm$ 6.96	0 ²	0.99
ΔH_M	73	86	2.1	0.09
ΔH_{AM}	80	85	1.99	0.10

Tableau 14. Comparaison intergroupe (schizophrènes vs Témoins) des réponses de cortisol et fréquences cardiaques dans les deux types de situations expérimentales le matin et l'après-midi.

$$\Delta C = [(S3+ S4+ S5) - (S2+ S7)]^{de\ la\ session} - [(S3+ S4+ S5) - (S2+ S7)]^{du\ cycle\ basal}, \text{ moyenne } \pm \text{ écart type,}$$

$$\Delta H = FC_{MAX} - FC_{MIN}, FC=Fréquence Cardiaque$$

	Matin	Après-midi	F	p
15A. Réponse Cortisol (ligne de base) lors de l'épreuve de stress psychosocial				
Témoins ΔC	0.01 $\pm$ 6.96	0.11 $\pm$ 1.95	0	0.97
SDP ΔC	-7.25 $\pm$ 7.27	0.36 $\pm$ 1.06	3.42	0.16
15B. Réponse Cortisol (ligne de base) lors de l'épreuve de stress physique				
Témoins ΔC	-2.51 $\pm$ 8.39	-0.10 $\pm$ 6.96	1.11	0.32
SDP ΔC	-3.73 $\pm$ 9.69	-0.26 $\pm$ 0.63	0.80	0.42

Tableau 15. Comparaison test-retest (matin vs après-midi) des réponses cortisol dans les deux types de situations expérimental chez les patients et les témoins.

$$\Delta C = [(S3+ S4+ S5) - (S2+ S7)]^{de\ la\ session} - [(S3+ S4+ S5) - (S2+ S7)]^{du\ cycle\ basal}, \text{ moyenne } \pm \text{ écart type}$$

V. Comparaison des résultats Etude 1 vs Etude 2

V.1. Comparaison de la réponse du cortisol salivaire des témoins sains

- Que ce soit le matin ou l'après-midi, il n'existe aucune différence statistiquement significative du profil de réponse du cortisol salivaire entre l'étude 1 et l'étude 2 en ce qui concerne l'épreuve de stress psychosocial,.
Il n'existe aucune différence statistiquement significative du profil de réponse du cortisol salivaire entre l'étude 1 et l'étude 2 en ce qui concerne l'épreuve de stress physique que ce soit le matin ou l'après-midi.

Les résultats de l'analyse sont dans le tableau 16.

- Lorsque l'on compare les répondeurs au stress psychosocial ou physique (étude 1 vs étude 2) en identifiant les répondeurs sur une augmentation de la réponse du cortisol (Δc) d'au moins 1 ng/ml, on n'observe pas de différence significative entre étude 1 et étude 2 pour les témoins.

V.2. Comparaison de la réponse du cortisol salivaire des patients schizophrènes

- Lors de l'épreuve de stress psychosocial, la réponse du cortisol salivaire le matin dans l'étude 1 est significativement plus élevée que la réponse du cortisol salivaire le matin dans l'étude 2.
Il n'existe en revanche aucune différence significative l'après-midi entre l'étude 1 et l'étude 2 pour la réponse du cortisol salivaire à l'épreuve du stress psychosocial.

Il n'existe également aucune différence significative l'après-midi, comme le matin, entre l'étude 1 et l'étude 2 pour la réponse du cortisol salivaire à l'épreuve du stress physique.

- Lorsque l'on compare les répondeurs au stress psychosocial ou physique (étude 1 vs étude 2) en identifiant les répondeurs sur une augmentation de la réponse du cortisol (Δc) d'au moins 1 ng/ml, on retrouve un nombre significativement plus élevé de répondeurs à l'épreuve de stress psychosocial du matin dans l'étude 1 comparée à l'étude 2 : test de Fisher: $\chi^2(1)=9,60$, $p=0.0035$. Les autres comparaisons sont non significatives (tableau 16).

	Δc (moyenne $\pm$ écart type) Etude 1	Δc (moyenne $\pm$ écart type) Etude 2	t (DL)	p
Matin -Epreuve psychosociale	6.04 $\pm$ 7.1	0.01 $\pm$ 6.96	t (14)=1.66	0.182
Après-midi – Epreuve psychosociale	2.44 $\pm$ 4.97	0.11 $\pm$ 1.95	t (7,19)=1.18	0.275
Matin – Epreuve Physique	2.22 $\pm$ 4.09	-2.51 $\pm$ 8.39	t (14)=1.28	0.221
Après-midi – Epreuve Physique	2.08 $\pm$ 3.57	-0.10 $\pm$ 6.96	t (14)=1.04	0.318

Tableau 16A : Comparaison chez les témoins de la réponse du cortisol salivaire entre Etude 1 et Etude 2 pour les différentes épreuves de stress

	Δc (moyenne $\pm$ écart type) Etude 1	Δc (moyenne $\pm$ écart type) Etude 2	t (DL)	p
Matin -Epreuve psychosociale	8.36 $\pm$ 7.27	-7.25 $\pm$ 7.27	t (8)=3.20	0.0125
Après-midi – Epreuve psychosociale	0.93 $\pm$ 0.94	0.36 $\pm$ 1.06	t (10)=0.95	0.365
Matin – Epreuve Physique	0.58 $\pm$ 3.56	-3.73 $\pm$ 9.69	t (8)=0.93	0.377
Après-midi – Epreuve Physique	0.87 $\pm$ 0.50	-0.26 $\pm$ 0.63	t (9)=1.04	0.140

Tableau 16B : Comparaison chez les patients SDP de la réponse du cortisol salivaire entre Etude 1 et Etude 2 pour les différentes épreuves de stress

DL : Degré de Liberté. t test

Résultats de l'étude sur le stress nociceptif

I. Caractéristiques démographiques et phénotypiques des populations étudiées

I.1. Patients SDP :

Tous les sujets inclus dans l'étude sont de sexe masculin et les trois groupes de sujets ne présentent aucune différence significative concernant l'âge (autistes (n=20): 22.8 ± 3.2 , SDP (n=10): 18.9 ± 2.4 et témoins (n=22): 20.1 ± 3.2) Le tableau 16 présente les caractéristiques sociodémographiques et cliniques des sujets. On notera que l'âge moyen du début des troubles schizophréniques est de 15 ans $\frac{1}{2}$ ($15, 6 \pm 1.2$ ans). On trouvera dans le tableau 5 le descriptif phénotypique complet de chaque patient SDP.

	Schizophrènes (n = 10)
Age lors de la passation	18.9 (± 2.4)
Age de début des troubles	15.6 (± 1.2)
BPRS	65 (± 14.3)
SAPS	64.9 (± 28.8)
SANS	69 (± 29.8)
C-GAS	29 (± 6.2)
STAI	42.5 (± 8.2)
Coping	56.6 (± 12.04)
TAS	62 (± 10)
CGI	7.1 (± 0.6)
MADRS	6.6 (± 1.1)
Traitement. en équivalent chlorpromazine [écart])	335 (± 136) mg [200-400]
Quotient intellectuel [minimum- maximum]	42,2 $\pm$ 3,2 [40-58]

Tableau 16. Caractéristiques sociodémographiques et cliniques des sujets SDP inclus dans l'étude du stress nociceptif

Scale for the Assessment of Positive Symptoms (SAPS) . Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS) . Child-Global Assessment Scale (C-GAS) . Clinical Global Impression (CGI) . Montgomery and Asberg Depression Rating Scale (MADRS) . Toronto Alexithymia Scale (TAS 20) . Questionnaire d'Anxiété Trait de Spielberger (STAI)

Nos patients SDP présentent une altération importante de leur fonctionnement général (CGI, C-GAS) et une symptomatologie sévère (BPRS), dont les dimensions négatives et positives sont équilibrées. Aucun sujet ne présentait de dépression (MADRS <15).

I.2. Patients autistes

L'évaluation du niveau d'efficiences intellectuelle des patients autistes au moyen des échelles de Wechsler adaptées à l'âge (WPPSI-R, WISC-R et WAIS-R) fait apparaître les scores suivants (moyenne $\pm$ écart type) : QI Total = 42.2 ± 3.2 (min:40 – max: 58), QI Verbal = 45.5 ± 2.2 (min:45 – max: 57) et QI de Performance = 45.6 ± 4.1 (min:45 – max: 80).

Treize patients autistes présentent des conduites autoagressives actuelles ou passées (en particulier se taper la tête et se mordre les mains). Deux patients autistes ont des comportements automutilateurs particulièrement sévères (se gratter le thorax jusqu'aux côtes, se frapper la tête contre les murs jusqu'à saigner). Leur faible nombre ne permet pas de faire des analyses statistiques mais nous avons observé avec attention les résultats de ces patients.

L'analyse de la sévérité des troubles autistiques chez les patients autistes est dans le tableau A.

	Moyenne $\pm$ écart type	Minimum - Maximum
Communication verbales et non verbales	5.5 $\pm$ 1.4	2 - 8
Interactions sociales réciproques	10.4 $\pm$ 2.6	5 - 14
Jeux	3.4 $\pm$ 0.8	1 - 4
Comportements stéréotypés et intérêts restreints	4.3 $\pm$ 2.2	1 - 8

Tableau A: Sévérité des troubles autistiques évaluée sur l'ADOS-G chez les patients autistes (n=20)

II. L'analyse qualitative des échelles comportementales de réactivité à la douleur (Pre-Linguistic Behavioural Pain reactivity Scale : PL-BPRS)

L'analyse des scores (tableau B) ainsi que le visionnage des cassettes vidéo par S.T. et O.B. permet d'observer qu'il existe un nombre de réactions plus faible des patients SDP par rapport aux témoins. Plusieurs patients (n=5) n'ont eu aucune réaction cotable. Pour les autres, les réactions sont faibles. La réactivité des patients SDP lors de l'épreuve de RIII est émuee par rapport aux témoins.

Pour les patients autistes, on observe, à partir des scores à la PL-BPRS et au visionnage des cassettes vidéo, plusieurs informations. Il existe des réactions d'agitation et d'hétéro agressivité vis-à-vis des objets ou des personnes. Ces réactions sont souvent brutales et suivent de quelques minutes une stimulation douloureuse (souvent à 5mA ou au RIII). Quel que soit le comportement du patient autiste, il ne fournit aucune information permettant de localiser la douleur, le patient peut ne jamais regarder sa jambe, voire

fixer la jambe opposée. Ces réactions sont particulièrement déroutantes et inadaptées. Une expression comportementale plus proche de la réaction commune à la douleur (quelques cris, parfois assez décalés dans le temps) a pu s'observer chez 3 patients. Il n'existe cependant jamais de retrait nociceptif, aucun comportement pour éviter la douleur, voire fuir.

Dans tous les cas, il n'a pas été observé chez les patients autistes de retrait nociceptif, aucun patient n'a eu une attitude adaptée, telle que celle observée chez les témoins. Les témoins regardaient la zone douloureuse et avaient quasi-systématiquement un réflexe de retrait.

L'observation des sessions en vidéo et la cotation des échelles a permis de développer la position de consensus (ST, OB, JCW et NP) que les patients schizophrènes comme les patients autistes avaient une diminution nette de la réactivité comportementale à la douleur.

Les analyses des vidéos sont en projet mais nécessitent un temps important (voir discussion).

DG	SEXE	Classe de Réactivité	Sévérité de l'anxiété	Durée de l'anxiété	Sueur	Grimace	Sursaut	Cris	Agitation	Course incessante	Syndrome vagal	Tachycardie	Peur / Effroi	Tantrum	Regard fixe vers préparatifs	Désir de partir	Rires discordants	Logorrhée	Augmentation de la respiration	Autres	Excitation	Stéréotypie	Conduite hétoagressive	Retrait	Indifférence	« Risk taker »	Peur
T	1	4	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
T	1	4	1	2	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
T	1	3	2	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
T	1	4	2	1	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
T	1	4	1	3	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
T	0	4	2	1	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
T	1	3	1	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
T	1	3	2	1	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	1	0	1	0	1	1	0	0	0	1	0	0	0
T	0	4	1	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
T	1	4	2	1	0	0	1	1	0	0	1	0	0	0	1	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
T	1	4	2	3	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	1	0	0	0	0	0	1	0
T	1	4	2	3	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
T	1	4	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0
T	1	3	2	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
T	0				0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
T	1	3.5	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
T	1				0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
T	1	4	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
T	1	4	2	1	1	0	1	1	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
T	0	4	1	3	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
T	1	3	2	3	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
T	1	3	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0
A	1	3	2	2	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0

A	1	2	2	3	0	0	1	1	0	0	0	0	1	0	0	0	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	1
A	1	3	2	3	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	1
A	0				0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
A	0	3	1	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	1	1	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	1
A	1	3	2	3	0	1	1	0	1	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	1
A	1	3	2	1	0	0	0	1	1	0	0	0	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	1
A	1	3			0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
A	1	3			0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	1
A	1	3	2	3	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0
A	1	3	2	3	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	1
A	1	3	2	3	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0
A	1	3	1	0	1	1	1	1	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
A	1	4	2	1	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
A	0	1	1	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
A	1	3	2	1	0	0	1	1	0	0	1	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
A	0	2	2	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0
A	1	3	2	3	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	1	1	0	0	0	0	0	1	0	0	1
A	1	4	2	1	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
A	1	4	2	1	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0
S	1	3	2	3	1	0	1	1	0	0	0	0	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	1	1
S	1	2	1	3	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
S	1	2	1	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
S	1	2	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
S	1	3	2	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
S	1	3	1	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
S	1	4	2	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
S	1	2	1	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
S	1	2	2	1	1	1	1	1	0	0	0	0	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	1	1	1
S	1	2	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Tableau A : Scores et cotations à l'échelle Pre-Linguistic Behavioural Pain reactivity Scale : PL-BPRS pour les patients autistes (A) et patients SDP (S) et les témoins (T)

III. Seuil Réflexe (RIII) et Seuil de Perception de la douleur

Les moyennes des seuils de réflexe RIII et de seuil de perception de la douleur (moment où le sujet déclare qu'il a mal) sont présentées dans les tableaux 18A, 18B et 18C. Les données pour tous les sujets sont présentées dans le tableau 18D. Tous les patients, qu'ils soient autistes ou SDP, présentent, comme les témoins, un réflexe RIII.

Au plan descriptif, on peut noter que non seulement il apparaît bien un réflexe nociceptif chez tous les patients autistes mais le seuil d'apparition du RIII est plus bas que celui des sujets contrôles normaux pour les deux autistes présentant des automutilations. Le cas le plus extrême a été celui d'un jeune autiste de 20 ans qui se grattait la peau au niveau du thorax jusqu'aux côtes, et qui a déclenché son RIII à un seuil de stimulation de 5 milliampères, ce qui correspond à une sensation de l'ordre d'un grattage (habituellement le RIII apparaît entre 10 et 12 milliampères, avec une stimulation qui reproduit la sensation d'une petite piquûre).

Le seuil de RIII et le seuil de perception de la douleur ne diffèrent pas significativement entre les trois groupes (tableaux 18A et 18B), respectivement $F(2,47)=1.37$ $p=.2634$, pour le RIII et $p=.93$, pour le seuil de perception de la douleur. Cette dernière est déterminée sur une expression verbale ou émotionnelle de douleur chez les témoins et les schizophrènes. Les résultats des autistes, qui n'ont pour la plupart pas de langage, ne sont donc pas représentés sur le tableau d'analyses statistiques 18C.

Groupe	N	Moyenne	Ecart-Type
Autistes	20	10.44	2.04
Schizophrènes	9	11.91	2.82
Témoins	21	10.96	2.12

Tableau 18A: Moyenne des seuils de réflexe RIII (TR) selon les populations étudiées, Autistes, SDP et Témoins.

Autistes	11	10.26	1.86
Schizophrènes	8	10.48	4.10
Témoins	22	10.62	2.32

Tableau 18B: Moyenne des seuils de perception de la douleur (TP) selon les populations étudiées, Autistes, SDP et Témoins.

Schizophrènes	8	-2.05	3.15
Témoins	21	-0.43	0.85

Tableau 18C: Moyenne des différences TP-TR selon les populations étudiées, Autistes, SDP et Témoins.

Les analyses de corrélations de Bravais Person mettent en évidence une forte corrélation entre le seuil du RIII et le seuil de perception de la douleur chez les témoins ($r=0.93$, $p<0.0001$). Ce résultat valide l'utilisation du RIII pour évaluer le seuil de perception de la douleur dans des populations qui présentent des troubles de la communication verbale comme c'est le cas dans les schizophrénies et l'autisme.

L'analyse des corrélations entre le seuil de réflexe RIII et les scores de sévérité des troubles autistes évaluée chez les patients autistes ($n=20$) avec l'ADOS (Autism Diagnostic Observation Schedule) met en évidence une seule corrélation significative. En effet, il existe une corrélation négative entre le seuil du réflexe RIII et l'un des scores de communication non verbale, c'est-à-dire la gestuelle: $r= -0.35$, $p=0.12$. Il apparaît que plus le trouble de la communication non verbale concernant la gestuelle (expression des émotions à partir du langage infra-verbal et du corps) est sévère chez les patients autistes et plus leur seuil RIII est bas. Ce résultat est significatif si l'on tient compte de notre hypothèse directionnelle, à savoir l'existence d'une dissociation entre la réactivité comportementale à la douleur (expression observable des émotions) et les réponses biologiques internes (réponses du système nerveux végétatif mais aussi réponses réflexes neurophysiologiques).

Témoins (n=22) Seuil de RIII			
Autistes (n=20) Seuil de RIII			
Schizophrènes (n=10) Seuil de RIII			
Tableau 18D : Seuil du réflexe RIII dans les populations de patients autistes, schizophrènes et sujets témoins (en m.A)			

IV. Réponse du Rythme Cardiaque (RC), de la Fréquence Respiratoire (FR) et du PsychoGalvanique (PG) en condition de Base et aux différentes stimulations électriques à 2mA, 5mA et RIII (BS).

L'analyse des effets des stimulations électriques sur le Rythme Cardiaque (RC), la Fréquence Respiratoire (FR) et le PsychoGalvanique (Sueur, PG) a été effectuée à partir d'une part, des moyennes et écart-types et, d'autre part, des médianes et erreur-type des valeurs pour chacune des populations étudiées et dans chacune des conditions (base, stimulations à 2mA, 5mA et RIII).

1^{er} étape : L'indice analysé est la variation entre la valeur lors de la stimulation et la valeur de base (1^{er} phase du protocole, avant toute stimulation). Cet indice est exprimé en Δ (Stimulation - Base ou 5mA – 2mA, par exemple). Les moyennes, les médianes, ainsi que les analyses sont présentées dans les tableaux 21 à 26.

2^{ème} étape : Les FC, RC et PG ont donné lieu à des analyses en ANOVA en mesures répétées avec les valeurs médianes puis les valeurs moyennes en prenant comme facteur inter le diagnostic (autiste, schizophrène ou témoins, (Dg)) et en facteur intra le moment du protocole (base, 2mA, 5mA et RIII, (BS)). Les moyennes sont données dans les tableaux 27A, B et C et 28 A, B et C.

Var	Type	Aut (n=20)		Sch (n=10)		Tém (n=22)		F _[2,49]	p
		Moy	ET	Moy	ET	Moy	ET		
RC	Méd	-0.45	4.05	-1.80	7.51	0.82	6.43	0.72	.49
	Moy	-0.78	4.96	-0.96	5.67	1.25	5.56	0.97	.39
FR	Méd	-0.30	9.63	0.90	13.49	3.14	12.74	0.46	.64
	Moy	-0.15	8.77	0.90	10.52	2.99	13.13	0.43	.65
PG	Méd	33.5	232.7	138.7	308.2	229.3	875.1	0.52	.60
	Moy	35.5	356.9	433.1	551.2	280.3	882.7	1.19	.31

Tableau 21: Δ 2mA-Base: Moyennes et écart-types pour le Rythme Cardiaque (RC), la Fréquence Respiratoire (FR), Le PsychoGalvanique (PG) pour les différentes populations étudiées. Analyse en ANOVA des différences entre populations

Var	Type	Aut (n=20)		Sch (n=10)		Tém (n=22)		F _[2,49]	p
		Moy	ET	Moy	ET	Moy	ET		
RC	Méd	-1.50	8.40	-1.20	8.39	0.00	5.63	0.24	.79
	Moy	-1.26	8.40	-1.62	7.78	0.55	5.03	0.49	.62
FR	Méd	0.75	9.53	1.20	11.24	0.68	11.11	0.01	.99
	Moy	0.63	8.87	3.12	11.62	0.10	11.82	0.28	.76
PG	Méd	275.6	559.9	700.3	1031.1	909.1	1563.0	1.54	.23
	Moy	337.3	608.0	888.1	940.9	962.2	1535.2	1.63	.21

Tableau 22: Δ 5mA-Base: Moyennes et écart-types pour le Rythme Cardiaque (RC), la Fréquence Respiratoire (FR), Le PsychoGalvanique (PG) pour les différentes populations étudiées. Analyse en ANOVA

Var	Type	Aut (n=17)		Sch (n=3)		Tém (n=14)		F _[2,31]	p	Comp. Part.
		Moy	ET	Moy	ET	Moy	ET			
RC	Méd	-2.47	9.32	5.00	1.73	3.86	10.15	1.80	2.07	
	Moy	-1.59	9.55	3.00	2.75	3.81	9.87	1.13	1.34	
FR	Méd	5.47	14.40	-3.00	3.00	-3.64	13.43	2.30	1.88	
	Moy	4.16	14.35	-1.80	4.16	-3.99	14.25	1.54	1.36	
PG	Méd									
	Moy	790.7	1167.0			2498.8	1842.8			T>A t=3.14 p=.004

Tableau 23: Δ RIII-Base: Moyennes et écart-types pour le Rythme Cardiaque (RC), la Fréquence Respiratoire (FR), Le PsychoGalvanique (PG) pour les différentes populations étudiées. Analyse en ANOVA

Var	Type	Aut (n=20)		Sch (n=10)		Tém (n=22)		F _[2,49]	p
		Moy	ET	Moy	ET	Moy	ET		
RC	Méd	-1.05	6.62	0.60	7.32	-0.82	5.41	0.25	.78
	Moy	-0.48	5.49	-0.66	7.62	-0.71	4.49	0.01	.99
FR	Méd	1.05	8.23	0.30	8.18	-2.45	15.23	0.49	.62
	Moy	0.78	7.27	2.22	6.46	-2.89	14.77	0.96	.39
PG	Méd	242.1	534.6	573.8	972.4	679.8	1202.4	1.16	.32
	Moy	301.8	675.6	534.1	917.9	681.9	1201.9	0.80	.45

Tableau 24: Δ 5mA-2mA: Moyennes et écart-types pour le Rythme Cardiaque (RC), la Fréquence Respiratoire (FR), Le PsychoGalvanique (PG) pour les différentes populations étudiées. Analyse en ANOVA

Var	Type	Aut (n=17)		Sch (n=3)		Tém (n=14)		F _[2,31]	p	Comp. Part.
		Moy	ET	Moy	ET	Moy	ET			
RC	Méd	-1.94	8.48	7.00	11.36	2.57	9.03	1.80	.18	
	Moy	-0.85	7.37	5.00	8.17	2.66	8.65	1.13	.34	
FR	Méd	6.71	12.84	-7.00	14.80	-2.57	15.29	2.30	.12	
	Moy	5.19	11.88	-2.80	13.29	-2.44	13.71	1.54	.23	
PG	Méd									
	Moy	721.3	960.3	1629.2	1639.9	2346.3	1732.3	5.33	.01	T>A t=3.26 p=.003

Tableau 25: Δ RIII-2mA: Moyennes et écart-types pour le Rythme Cardiaque (RC), la Fréquence Respiratoire (FR), Le PsychoGalvanique (PG) pour les différentes populations étudiées. Analyse en ANOVA

Var	Type	Aut (n=17)		Sch (n=3)		Tém (n=14)		F _[2,31]	p	Comp. Part.
		Moy	ET	Moy	ET	Moy	ET			
RC	Méd	0.00	9.72	3.00	7.94	2.79	7.20	0.45	.64	
	Moy	0.00	9.76	1.00	6.64	3.21	7.62	0.52	.60	
FR	Méd	4.41	13.00	-4.00	4.58	0.00	6.76	1.22	.31	
	Moy	3.25	11.74	-1.40	7.83	-0.21	6.40	0.64	.53	
PG	Méd									
PG	Moy	497.5	1088.2	838.3	2235.9	1733.8	1618.2	2.92	.07	T>A T=2.40 p=.02

Tableau 26: Δ RIII-5mA: Moyennes et écart-types pour le Rythme Cardiaque (RC), la Fréquence Respiratoire (FR), Le PsychoGalvanique (PG) pour les différentes populations étudiées. Analyse en ANOVA

	Base	2am	5am	RIII.	Total
Aut	85.8(3.25)	83.4(3.25)	84.3(3.25)	84.7(3.53)	85.0(1.66)
Sch	83.7(4.60)	81.9(4.60)	82.5(4.60)	79.0(8.40)	81.8(2.89)
Tém	76.9(3.10)	77.7(3.10)	76.9(3.10)	79.7(3.89)	77.8(1.66)
Total	82.1(2.14)	81.7(2.14)	81.2(2.14)	81.1(3.30)	

Tableau 27A: Médianes et erreur type pour le Rythme Cardiaque à la Base et aux stimulations à 2mA, 5mA et RIII pour les témoins, les SDP et les autistes.

	Base	2am	5am	RIII	Total
Aut	30.2(2.69)	29.9(2.69)	30.9(2.69)	32.8(2.92)	31.7(1.37)
Sch	28.2(3.80)	29.1(3.80)	29.4(3.80)	23.0(6.94)	27.4(2.39)
Tém	29.7(2.56)	32.9(2.56)	30.4(2.56)	27.6(3.21)	30.2(1.37)
Total	29.4(1.77)	30.6(1.77)	30.2(1.77)	28.8(2.73)	

Tableau 27B: Médianes et erreur type pour le Fréquence Respiratoire à la Base et aux stimulations à 2mA, 5mA et RIII pour les témoins, les SDP et les autistes.

	Base	2am	5am	Total
Aut	508.4(205.4)	541.9(205.4)	784.0(205.4)	611.4(118.6)
Sch	824.3(347.2)	957.8(290.5)	1531.6(290.5)	1104.5(179.3)
Tém	886.4(195.9)	1115.7(195.9)	1795.5(195.9)	1265.9(113.1)
Total	739.7(149.5)	871.8(135.4)	1370.4(135.4)	

Tableau 27C: Médianes et erreur type pour le Psychogalvanique à la Base et aux stimulations à 2mA, 5mA pour les témoins, les SDP et les autistes.

	Base	2am	5am	RIII.	Total
Aut	85.2(3.18)	84.5(3.18)	84.0(3.18)	84.7(3.45)	84.6(1.62)
Sch	83.8(4.94)	82.8(4.94)	82.1(4.94)	78.2(8.21)	81.7(2.83)
Tém	76.9(3.03)	78.2(3.03)	77.5(3.03)	80.2(3.80)	78.2(1.62)
Total	82.0(2.09)	81.8(2.09)	81.2(2.09)	81.0(3.22)	

Tableau 28A: Moyennes et erreur type pour le Rythme Cardiaque à la Base et aux stimulations à 2mA, 5mA et RIII pour les témoins, les SDP et les autistes

	Base	2am	5am	RIII	Total
Aut	31.2(2.69)	31.0(2.69)	31.8(2.69)	35.8(2.92)	32.5(1.38)
Sch	27.7(3.81)	28.6(3.81)	30.8(3.81)	25.4(6.95)	28.1(2.39)
Tém	31.0(2.57)	34.0(2.57)	31.1(2.57)	28.1(3.22)	31.0(1.37)
Total	29.9(1.77)	31.2(1.77)	31.2(1.77)	29.8(2.73)	

Tableau 28B: Moyennes et erreur type pour la Fréquence Respiratoire à la Base et aux stimulations à 2mA, 5mA et RIII pour les témoins, les SDP et les autistes

	Base	2am	5am	Ref.	Total
Aut	616.9(238.3)	652.5(238.3)	954.3(238.3)	1405.6(258.5)	907.3(121.7)
Sch	899.2(402.8)	1209.6(337.0)	1743.7(337.0)	2642.5(615.26)	1623.7(219.1)
Tém	1016.6(227.2)	1296.8(227.2)	1978.8(227.2)	3646.7(284.8)	1984.7(121.4)
Total	844.3(173.4)	1052.9(157.0)	1558.9(157.0)	2564.9(241.9)	

Tableau 28C: Moyennes et erreur type pour le Psychogalvanique à la Base et aux stimulations à 2mA, 5mA et RIII pour les témoins, les SDP et les autistes

IV.1. Réponse du Rythme Cardiaque (RC) en situation de base et aux différentes stimulations électriques (BS).

On constate une augmentation de la réponse du RC (Δ RC) au RIII chez les patients SDP (tableau 23 **en gras**). Le Δ RC représente une augmentation plus importante que celui des témoins. Cette augmentation du RC se produit alors qu'il n'y a (comme nous l'avons vu) aucune modification comportementale.

La réponse du RC (Δ RC) des patients autistes présente une nette décroissance à 2mA, 5mA puis RIII, tableau 21, 22 et 23 **en gris**), pouvant s'apparenter à un phénomène d'habituation. Il n'existe pas de différence statistiquement significative avec les témoins sur ce point.

L'analyse (2^{ème} étape) des médianes du RC en ANOVA en mesure répétées avec les valeurs médianes montre un effet du diagnostic : $F(2,49)=4.75$, $p=0.01$, comparés deux à deux, on observe que les autistes ont des valeurs du RC supérieures aux témoins ($t=3.08$, $p=0.003$). Ces résultats sont confirmés par les analyses sur les moyennes : $F(2,49)=3.90$, $p=0.03$ et $t=2.79$, $p=0.007$.

Au total, les patients autistes ont des valeurs du RC significativement plus élevées durant tout le protocole que celle des témoins. En revanche, il n'y a pas, qualitativement pour les autistes, d'augmentation du rythme cardiaque en rapport avec l'augmentation de l'intensité des stimulations.

Les patients SDP ont une augmentation du rythme cardiaque qualitativement plus importante que les témoins lors des stimulations mais les valeurs ne diffèrent pas significativement de celles des témoins.

IV.2. Réponse de la Fréquence Respiratoire (FR) en situation de base et aux différentes stimulations électriques (BS).

On retrouve une augmentation de la FR (Δ FR) au moment du RIII et de la stimulation à 5mA chez les patients autistes (tableau 23 en gris) mais pas chez les patients schizophrènes.

Les analyses statistiques (2^{ème} étape) montrent qu'il n'existe aucun effet Dg, ni BS, ni aucune interaction. Les résultats ne sont pas modifiés par l'utilisation des moyennes.

Qualitativement, les patients autistes augmentent leur FC lors de stimulation (5mA et RIII) mais pas les patients schizophrènes. Aucune différence n'est statistiquement significative.

IV.3. Réponse du Psychogalvanique (PG) en situation de base et aux différentes stimulations électriques (BS)

En ce qui concerne le PG, autistes et patients SDP présentent toujours une réponse positive à la stimulation (Δ PG) (tableaux 19, 20 et 21).

La réponse PG des autistes au RIII est significativement, en ANOVA en mesure répétées, plus basse que celle des témoins, ce résultat est retrouvé par rapport à la base, aux stimulations de 2mA et celles de 5mA (tableaux 23, 25 et 26 **en gras**) .

Il existe avec les analyses en ANOVA sur les médianes (2^{ème} étape) un effet Dg : $F(2,49)=8.27$, $p=0.0008$ et un effet BS : $F(3,129)=5.70$, $p=0.005$ mais aucun effet d'interaction : $F(6,129)=0.67$, $p=0.62$. Les résultats de comparaisons deux à deux montrent que les autistes ont une réponse PG significativement inférieure aux témoins ($t=3.99$, $p=0.0002$) et aux patients SDP ($t=2.29$, $p=0.03$).

Les mêmes analyses faites sur les moyennes confirment ces résultats. On retrouve un effet Dg : $F(2,49)=19.91$, $p < 0.0001$ et un effet BS : $F(3,129)=13.03$, $p < 0.0001$. Les autistes ayant, là aussi, systématiquement et significativement des réponses PG inférieures aux témoins ($t=6.27$, $p < 0.0001$) et aux patients SDP ($t=2.86$, $p=0.006$).

Les patients autistes ont des valeurs du PG significativement inférieures à celles des témoins et des réponses (Δ) également inférieures. Cependant, la valeur du PG augmente lorsque les stimulations augmentent d'intensité.

Les patients SDP quant à eux ne diffèrent pas des témoins dans leur réponse PG aux stimulations.

La réponse du PG discrimine nettement les autistes des témoins comme des schizophrènes.

V. Effet de l'annonce sur le Rythme Cardiaque (RC), la Fréquence Respiratoire (FR) et le Psychogalvanique (PG) en condition de Base et avant les différentes stimulations électriques à 2mA, 5mA et RIII (BS).

Nous avons étudié l'effet de l'annonce sur le RC, la FR et le PG en ANOVA en mesures répétées avec le Diagnostique en facteur inter (Dg) et le moment : Base avant stimulation et stimulations à 2mA, 5mA et RIII (BS) en facteur intra. Nous avons étudié le différentiel entre la valeur de Base (avant toute stimulation dans la 1^{ère} partie du protocole) et la valeur à l'annonce, en utilisant l'indice Δ_{an} .

Ce type d'analyse nécessite d'avoir toutes les valeurs pour analyser un sujet, de ce fait nous n'avons pas les résultats pour les patients SDP qui n'ont pas été tous enregistrés pour en raison de contraintes techniques et pratiques.

Les données sont dans les tableaux 29A et 29B.

Diagnostic		Stimulation	N	Médianes	ET
Rythme Cardiaque	Autistes	2am	20	-1.80	7.24
		5am		-0.60	11.46
		réflexe		-0.90	13.98
	Témoins	2am	13	4.38	8.63
		5am		4.15	7.60
		RIII		4.15	10.43
Fréquence Respiratoire	Autistes	2am	20	-4.05	9.35
		5am		1.05	12.59
		réflexe		3.75	14.40
	Témoins	2am	13	6.92	16.49
		5am		-3.92	13.71
		RIII		-2.31	12.74
Psychogalvanique	Autistes	2am	20	203.2	403.15
		5am		390.0	940.98
		réflexe		734.8	957.77
	Témoins	2am	13	506.0	489.48
		5am		869.8	1061.27
		RIII		1127.5	1233.58

Tableau 29A: Médianes du Δn et erreur type pour le Rythme Cardiaque , la Fréquence Respiratoire et le Psychogalvanique aux stimulations à 2mA, 5mA et RIII pour les témoins, les SDP et les autistes.

Diagnostic		Stimulation	N	Moyenne	ET
Rythme Cardiaque	Autistes	2am	20	-1.23	7.44
		5am		-0.03	11.02
		réflexe		-0.33	13.22
	Témoins	2am	13	3.78	8.10
		5am		3.55	7.69
		RIII		3.55	10.49
Fréquence Respiratoire	Autistes	2am	20	-5.07	9.25
		5am		0.03	12.14
		réflexe		2.73	14.14
	Témoins	2am	13	6.07	16.06
		5am		-4.78	14.56
		RIII		-3.16	13.30
Psychogalvanique	Autistes	2am	20	94.7	413.13
		5am		281.5	953.13
		réflexe		626.3	949.15
	Témoins	2am	13	422.3	537.69
		5am		786.1	1054.52
		RIII		1043.8	1266.81

Tableau 29B: Moyennes du Δn et erreur type pour le Rythme Cardiaque , la Fréquence Respiratoire et le Psychogalvanique aux stimulations à 2mA, 5mA et RIII pour les témoins, les SDP et les autistes.

V.1. Effet de l'annonce sur le Rythme Cardiaque (RC) avant les différentes stimulations électriques à 2mA, 5mA et RIII (BS)

Au plan descriptif, on note, en étudiant le Δ_{an} , que les sujets autistes présentent une diminution de la réponse du RC à l'annonce au cours de l'expérience (phénomène similaire à celui décrit plus haut dans l'analyse des moyennes et médianes du RC) ce qui n'est ni le cas des témoins, ni celui des schizophrènes.

Les analyses multivariées des médianes ne montrent aucun effet Dg ou du BS quelque soit le moment de l'annonce pour le RC. Les analyses univariées montrent un léger effet pour l'annonce avant 2mA : $F(1,31)=4.94$, $p=0.03$. Les résultats ne sont plus significatifs sur les moyennes : $F(1,31)=3.34$, $p=0.08$ à 2mA.

V.2. Effet de l'annonce sur la Fréquence Respiratoire (FR) avant les différentes stimulations électriques à 2mA, 5mA et RIII (BS)

Au plan descriptif, les moyennes et les médianes montrent que les autistes ont, à 2mA, une diminution de la FR à l'annonce (Δ_{an} , avant toute stimulation mais dans les conditions de l'expérience) puis qu'ils ont une augmentation de la FR qu'après la 1^{ère} série de stimulation. Cela se passe comme si l'annonce n'agissait sur la FR qu'après qu'il y ait eu une expérience réelle des stimulations électriques. Les témoins, quant à eux, réagissent dès l'annonce avant 2mA puis, ensuite, montrent une diminution aux annonces précédentes. Ce profil « inversé » des réponses sera discuté.

En analyse univariée sur les médianes, on trouve un effet du Dg : $F(1,31)=5.97$, $p=0.02$ uniquement pour l'annonce de 2mA. Cet effet n'est pas retrouvé pour les annonces avant 5mA et avant le RIII. Les analyses sur les moyennes confirment ces résultats : $F(1,31)=6.42$, $p=0.02$. En analyse multivariée sur les médianes, on ne trouve pas d'effet Dg, ni du BS mais un effet de l'interaction : $F(2,63)=5.28$, $p=0.008$, effet confirmé sur les moyennes.

V.3. Effet de l'annonce sur le Psychogalvanique (PG) avant les différentes stimulations électriques à 2mA, 5mA et RIII (BS)

Au plan descriptif, on observe un niveau de réponse du PG (Δ_{an}) toujours inférieur chez les patients autistes comparés aux témoins, même si ce sont toujours, comme nous l'avons vu, des réponses positives.

L'analyse univariée sur les médianes montre un effet Dg à 2mA chez les autistes : $F(1,31)=3.76$, $p=0.06$ mais cet effet n'est pas retrouvé à l'annonce avant 5mA et avant le RIII. L'analyse multivariée montre un effet BS, du moment du protocole : $F(2,62)=5.70$, $p=0.005$. Le Δ_{an} augmente clairement chez tous les sujets avec l'expérience et l'intensité des stimulations. Il s'agit d'un outil pertinent d'analyse de la réaction neurovégétative.

VI. Résultats du Test à la Capsaïcine

On observe que tous les sujets, autistes, SDP et témoins, présentent une augmentation de température. La substance P est libérée chez tous les sujets.

Nous avons étudié d'une part le gradient variation de température et d'autre part la vitesse de la variation de température (cette mesure n'a pas été effectuée chez les schizophrènes). Les résultats sont dans les tableaux 30A et 30B.

Groupe	N	Moyenne	Ecart-Type
Aut	20	0.641	0.267
Sch	10	0.690	0.461
Tém	22	0.641	0.356

Tableau 30A : Moyennes écart type des différences de température entre base et arrêt lors du test à la Capsaïcine pour les témoins, les SDP et les autistes.

Groupe	N	Moyenne	Ecart-Type
Aut	19	0.011	0.008
Sch	0		
Tém	15	0.006	0.003

Tableau 30B : Moyennes écart-type des vitesses d'augmentation de la température lors du test à la Capsaïcine pour les témoins, les SDP et les autistes.

Il existe une différence significative entre les témoins et les patients autistes pour la vitesse d'élévation de la température : $F(1,32)=4.19$, $p=0.05$. Les autistes ont une vitesse d'augmentation plus rapide de la chaleur.

Il n'existe aucune différence entre les groupes (autistes, SDP et témoins) pour la différence de température : $F(2,49)=0.42$, $p=0.66$.

VII. Résultats de l'Electromyogramme (EMG)

Nous avons étudié d'une part la vitesse de conduction du nerf médian sensitif et, d'autre part, la vitesse de conduction du nerf médian moteur. Rappelons qu'il s'agissait d'EMG du membre supérieur droit.

Groupe	N	Moyenne	Ecart-Type
Autistes	16	57.5	8.48
Schizophrènes	10	65.4	6.55
Témoins	21	60.0	5.32
Tableau 31A : EMG - Vitesse de conduction du nerf médian sensitif			
Autistes	16	59.1	4.47
Schizophrènes	10	59.3	5.91
Témoins	21	58.5	3.97
Tableau 31B : EMG - Vitesse de conduction du nerf médian moteur			

Il n'existe aucune différence significative entre les trois groupes (témoins autistes ou schizophrènes) pour la vitesse de conduction du nerf médian moteur : $F(2,44)=0.15$, $p=0.86$. En revanche, il existe une différence significative entre les groupes pour la vitesse de conduction du nerf médian sensitif : $F(2,44)=4.20$, $p=0.02$. Nous avons donc procédé aux analyses comparatives deux par deux. Il apparaît qu'il n'existe pas de différence significative entre les autistes et les témoins, entre patients SDP et témoins ($t=2.07$, $p=0.04$). Les patients SDP ont une vitesse de conduction du nerf médian sensitif significativement plus rapide que les témoins et les autistes mais qui reste cependant dans les limites de la normale.

DISCUSSIONS et CONCLUSION

I. Résultats principaux concernant l'étude du cortisol salivaire

1. Lorsque les sujets débutent le protocole le matin, on constate une réponse du cortisol anormalement élevée chez les patients schizophrènes, lors de l'épreuve de stress psychosocial du matin alors qu'elle est, l'après-midi anormalement basse. Cette différence entre matin et après-midi est significative ($F(1,3)=10.32$, $p < 0.05$) et n'est pas retrouvée chez les témoins.
2. Un profil de sécrétion du cortisol durant la ligne de base, le matin, et le cycle des patients SDP significativement supérieur à celui des témoins.

Discussion

Lorsqu'un patient est confronté pour la première fois à un stress psychosocial, il existe une réponse du cortisol anormalement élevée le matin. Lorsqu'il y est confronté à nouveau l'après-midi (situation de re-test), la réponse est alors anormalement basse.

Lorsque l'on inverse l'horaire des confrontations à l'évènement stressant (Etude 2), il apparaît que la réponse du cortisol lors de la situation de retest (stress psychosocial le matin qui était la situation de test dans l'étude 1) s'affaiblit.

Ces deux situations identiques (épreuve psychosociale le matin) mais dans des conditions différentes (nouvelle ou pas) sont significativement différentes ($p=0.0125$).

Cette étude est, à notre connaissance, la première étudiant à la fois le stress psychosocial et le stress physique dans des conditions test-retest sur des plages horaires étroites. Ces résultats suggèrent une réponse de l'axe HPA perturbée chez les schizophrènes, particulièrement le matin.

Nos résultats sont, pour une part, en accord avec la littérature sur le sujet car ils ne montrent aucune perturbation de la réponse à un stress physique, et montrent, pour les deux épreuves, une augmentation identique de la fréquence cardiaque par rapport aux témoins sains (validant la reconnaissance de l'aspect stressant des épreuves).

Nos résultats, cependant, diffèrent de la littérature actuelle sur d'autres points, notamment dans une situation spécifique : lors d'une première confrontation à une épreuve de stress psychosocial le matin, ils ne montrent pas de réponse émoussée des patients, bien au contraire car la réponse est anormalement élevée. Les seules études comparables, car distinguant les deux composantes du stress, sont celles de Jansen et coll. (Jansen et al., 1998; Jansen et al., 2000) qui montrent une réponse diminuée lors du stress psychosocial mais pas lors du stress physique. Les autres travaux retrouvent également une diminution de la réponse au stress, mais les situations expérimentales sont peu comparables : stress chirurgical (Albus et al., 1982), physique seul, avec composante psychosociale (cold pressor test) (Albus et al., 1982) ou métabolique (Breier et al., 1988; Kathol et al., 1992).

D'une façon générale, si les patients ont dans 3 sur 4 des épreuves psychosociales (après-midi étude 1, matin et après-midi étude 2) une réponse plus faible que les témoins, cette différence n'est pas, dans notre étude, retrouvée significative. Les effectifs des études précédentes sont comparables (8 pour notre étude, 10 pour les études précédentes les plus importantes), mais nos patients sont différents puisqu'il s'agit de patients présentant une schizophrénie à début précoce, ce qui n'est le cas d'aucune étude précédente, d'intensité symptomatologique sévère et de dimension déficitaire prédominante. De plus, les antécédents développementaux de ces patients sont importants, certains pouvant même répondre aux critères de Troubles Envahissants du Développement (TED) dans l'enfance. Nos résultats sont différents de ceux également obtenus chez des sujets Multiple Complex Developmental Disorders (MCDD, voir (Tordjman et al., 1997)) pour lesquels une étude suggère une hyporéactivité du cortisol salivaire (Jansen et al., 2000)). Les résultats obtenus chez des autistes vont dans le sens d'une relative élévation du taux de cortisol salivaire durant l'épreuve psychosociale (Jansen et al., 2003)). Mais surtout, il est important de préciser à nouveau que les travaux précédents se déroulaient exclusivement entre 10h et 16h, horaires choisis car le taux de cortisol y est relativement stable (Jansen et al., 1998; Jansen et al., 1999; Jansen et al., 2000; Jansen et al., 2000; Jansen et al., 2003). Notre travail a volontairement étudié deux plages horaires particulières, l'une le matin (7h-9h) lorsque le taux de cortisol est le plus élevé, l'autre l'après-midi (16h-18h) lorsque le taux de cortisol est le plus bas. La différence d'horaires rend donc difficile la comparaison (en ne tenant compte que de la première épreuve de chaque étude, l'autre étant un re-test non étudié dans les travaux précédent), nos sujets ayant une amplitude horaire beaucoup plus large si on les prend tous en compte, et beaucoup plus étroite si on prend en compte l'étude 1 puis l'étude 2. On peut penser que les mouvements que nous observons pour les plages horaires particulières que nous avons choisies n'apparaissent pas dans les études précédentes qui se situent entre nos deux plages horaires. Le matin, les taux étant au plus fort (et particulièrement chez les patients schizophrènes), les variations sont beaucoup plus apparentes. Les différences observées suggèrent fortement de tenir compte des horaires lors d'épreuves de réactivité au stress.

Notre effectif, 8 patients SDP pour chaque étude (total n=16), est évidemment une faiblesse qui s'explique par la relative rareté de la pathologie, mais aussi par le protocole en lui même

qui nécessitait de la part des patients un engagement important. En effet, les patients devaient venir 4 fois deux heures à l'hôpital, dont deux fois à 7h le matin, ce qui est clairement une difficulté supplémentaire dans cette population où l'adolescence s'associe à la symptomatologie déficitaire.

Six patients que nous avons sollicités, et qui ont donné leur accord, n'ont pas été en mesure de participer à tout ou partie du protocole expérimental. Ces résultats seraient à confirmer et à préciser avec un effectif plus important. Même si les procédures sont bien validées, en particulier par les travaux précédents de l'équipe de Maastricht, l'épreuve de stress physique comporte nécessairement une composante psychosociale car où il s'agit d'aller à l'hôpital et de participer à des tests. Nous avons essayé de contrôler ce biais en faisant passer la journée d'épreuve physique après celle d'épreuve psychosociale. Les sujets étaient donc durant ces épreuves de stress physique habitués aux lieux et à une partie de la procédure expérimentale.

Il peut exister des variations du profil de sécrétions des sujets sur quelques jours, ce qui est d'une importance particulière pour nous qui utilisons les données de la ligne de base pour calculer la réactivité Δc lors de l'épreuve. Ce point est évoqué dans la littérature sur la technique du cortisol salivaire, et la multiplication des points durant la ligne de base est un facteur accepté pour limiter ce biais (sur cette discussion, voir (Stone et al., 2001)).

Nous pouvons discuter nos résultats sous trois angles: (i) l'horaire du matin, (ii) l'aspect de nouveauté et (iii) la dimension psychosociale du stress.

A. L'horaire du matin

Les patients SDP ont des taux de cortisol salivaire supérieurs à ceux des témoins lors du cycle du cortisol, avec deux points significativement plus élevés que les témoins à 8h10 et 11h, ainsi qu'une ligne de base du matin dont les taux sont significativement supérieurs à ceux des témoins. De plus, lors des épreuves de stress psychosocial, ils présentent une réponse du cortisol salivaire anormalement élevée le matin lors du stress psychosocial. L'horaire du matin semble jouer un rôle important.

L'axe HPA est à la fois plus excité à la base et plus excitable le matin.

Pour expliciter ce phénomène, d'un point de vue biologique, nous pouvons faire le lien avec certains travaux sur l'axe HPA dans les schizophrénies. Le profil de réactivité que nous avons trouvé lors de l'étude 1, anormalement élevé le matin, anormalement bas l'après-midi, disparaît lorsque nous passons à l'étude 2. Si nous lions les deux résultats, l'hyperactivité matinale devenant une des causes de l'hypoactivité de l'après-midi, la disparition de ce phénomène lors de l'étude 2 conforte une hypothèse de « décharge excessive » limitant une décharge ultérieure. La différence significative entre les Δc (réponse) du matin étude 1 vs étude 2 chez les patients SDP va dans ce sens.

On peut faire alors l'hypothèse d'une réactivité de l'axe qui serait à la fois excessive et compliquerait la "recharge".

En raison de la complexité du fonctionnement de l'axe HPA qui implique hypothalamus, hypophyse, surrénales et hippocampe, on peut proposer un mécanisme impliquant l'hippocampe. En effet, l'hippocampe est connu pour être d'un volume inférieur à la normal chez les patients schizophrènes, sans corrélation avec les réductions de volume de la matière grise⁷ (Nelson et al., 1998; Wright et al., 2000). L'étiologie de cette réduction de volume est encore peu claire, cependant on sait qu'un excès en glucocorticoïdes (GC) peut entraîner un hippocampe atrophié (Lupien et al., 1998). Cette réduction est même réversible lorsque le taux de GC va se normaliser, comme cela peut se voir dans le syndrome de Cushing traités (Starkman et al., 2003). Des études chez l'animal montrent que l'exposition au stress entraînant un excès de cortisol peut influencer négativement la capacité des synapses de l'hippocampe à augmenter leur activité qui est en lien avec le rétrocontrôle négatif des glucocorticoïdes (Krugers et al., 2006) ; ce phénomène peut avoir lieu en 24 heures, y compris avec une nuit (lorsque l'organisme se « recharge » et que le taux de cortisol va croître). De

⁷ Ce qui suggère que les différentes anomalies de volume retrouvées dans les zones sous corticales (ganglions de la base et cortex limbique) n'ont pas une étiologie commune mais particulière à chaque région.

plus, les cerveaux post mortem des SDP montrent une diminution des récepteurs aux GC par rapports aux témoins ; ces récepteurs ayant un rôle inhibiteur sur la production de GC (Webster et al., 2002). Cheryl Corcoran, de l'université de Columbia à NY qui connaît bien ce sujet dit même qu'une anomalie de l'hippocampe peut donner une "réponse au stress sans limite de l'axe HPA⁸" (Corcoran et al., 2003). De façon intéressante, cette réduction de la taille de l'hippocampe a été retrouvée dans plusieurs études comme existant chez des patients n'ayant jamais été traités (pour revue voir (Weiss et al., 2005). Une étude très récente n'a cependant pas montré d'association statistiquement significative entre le taux de cortisol et la taille de l'hippocampe (Gunduz-Bruce et al., 2007), mais ce travail portait sur 16 patients schizophrènes.

Comme nous l'avons vu, les taux du cortisol ont été retrouvés comme étant élevés dans la plupart des études récentes durant des journées sans stress particulier (Breier et al., 1992; Gil-Ad et al., 1986; Kaneda et al., 2002; Ryan et al., 2004; Thakore et al., 2002; Whalley et al., 1989, 1989) à l'exception de deux études plus anciennes (Gil-Ad et al., 1986; Whalley et al., 1989). Notre étude va dans ce sens, c'est la première à distinguer autant de prélèvement (14 pour la ligne de base et 5 pour le cycle du cortisol salivaire) et à montrer une augmentation significative pour le cycle du cortisol et, le matin, pour la ligne de base.

On peut faire l'hypothèse que l'hypercortisolisme quasi permanent des patients SDP peut être responsable d'une réactivité accrue de l'axe par diminution de rétro-contrôle de l'hippocampe et que ce phénomène, d'une portée à définir dans des études à venir, se produirait (ou serait apparent ?) dans des conditions particulières où le cortisol est à un taux élevé, c'est-à-dire le matin. La conséquence de ce phénomène serait qu'il y aurait (sur un même cycle (étude 1, ou sur deux cycles, étude 2) une diminution de la réactivité au stress dans sa dimension psychosociale. Ce résultats pourraient être d'un intérêt particulier si l'on se réfère à une étude, pour l'instant unique et chez le rat chroniquement stressé, montrant qu'en bloquant l'activation des récepteurs aux GC (utilisation du RU486, antagoniste des récepteurs aux GC) on peut restaurer l'efficacité et la plasticité de l'hippocampe (apparaissant en 24h). Cet effet apparaît en 4 jours (Krugers et al., 2006). L'extrême plasticité de l'hippocampe peut être un facteur explicatif de la différence de résultats que notre paradigme expérimental fait apparaître en quelques heures après une épreuve reconnue comme stressante par le sujet.

⁸ "unrestrained HPA axis response to stress"

Nos résultats, n'étant significatifs que sur le même cycle (et pas dans la comparaison avec les témoins), doivent cependant être confirmés sur une population plus large et en associant des épreuves d'imagerie fonctionnelle pour observer le fonctionnement de l'hippocampe.

B. L'aspect de nouveauté

Les résultats de l'étude 1 suggèrent fortement que l'aspect de nouveauté, le matin lors du stress psychosocial peut amener à une réactivité du cortisol anormalement élevée. L'étude 2, montre que l'absence de nouveauté peut amener à une réponse cortisol affaiblie même sur un horaire du matin. La même épreuve, au même horaire (stress psychosocial le matin) peut provoquer des réponses différentes du cortisol en fonction de la dimension nouvelle, ou pas. Un phénomène d'habituation, de reconnaissance, voire d'accoutumance peut être envisagée.

Ces résultats peuvent surprendre si l'on s'intéresse aux travaux de neuropsychologie dans les schizophrénies qui suggèrent fortement que les sujets SDP réagissent à des stimuli successifs comme s'ils les voyaient pour la première fois. Nous prendrons comme exemple les phénomènes classiques de l'Inhibition Latente (IL) et du phénomène de d'inhibition par pré-exposition (PI, Prepulse Inhibition). Le phénomène d'inhibition latente a été observé comme défaillant chez le schizophrène. Sur le plan pratique, l'exposition, dans un premier temps, à un stimulus neutre (sans conséquence) va retarder l'apprentissage, dans un deuxième temps, de l'association de ce même stimulus avec une conséquence. Ce phénomène permet d'évaluer la capacité du sujet à reconnaître un stimulus en lien avec son changement (Lubow et Gewirtz, 1995). Quand la nouveauté est détectée, il apparaît une incongruence entre l'événement prédit par le sujet et l'événement se produisant effectivement, ce qui va nécessiter de modifier le "modèle interne" pour produire la réponse adaptée (Gray et al., 1995). Ce qui est intéressant, c'est que les schizophrènes on note une nette diminution de ce phénomène. Ces perturbations de test sont en lien avec une théorie de perturbation de représentation du contexte dans les schizophrénies (Cohen et al., 1999). Dans le phénomène de PI, l'exposition à un stimulus non anticipé (bruit par exemple) va être utilisée pour provoquer un réflexe de surprise chez le sujet. Ensuite une pré-exposition au même stimulus, d'intensité plus faible, va diminuer lors de l'exposition de la réponse réflexe de surprise. Là encore, les patients SDP ne présentent pas cette diminution (Braff et al., 1999). On voit que dans ces modèles en lien avec la perception du contexte, les patients SDP réagissent paradoxalement à la nouveauté puisqu'ils n'en tiennent pas compte : chaque évènement est considéré comme nouveau.

Bien qu'il s'agisse de niveaux d'observation différents et qu'il serait réducteur de considérer directement une nouveauté cognitive comme une nouveauté psychologique, il est notable d'observer que, dans notre expérience, la nouveauté est parfaitement reconnue par ces patients. L'importance de l'effet de nouveauté dans notre étude est une dimension à explorer pour confirmer nos résultats sur un échantillon plus large

C. La dimension psychosociale

Le stress physique ne s'accompagne pas de troubles de la réactivité biologique, que soit en comparant les patients SDP et les témoins ou en comparant les situations de test-retest. D'autre part, la réactivité au stress psychosocial est perturbée. Cela implique que la composante psychosociale, la plus naturaliste des épreuves, a une action prépondérante sur la perturbation trouvée lors de notre étude.

Cela peut être mis en relation avec les nombreux travaux sur l'influence des événements de vie dans les schizophrénies, qui conforte l'impression de notre pratique clinique quotidienne. Un des premiers articles sur le sujet avançait l'idée que le stress peut provoquer le début d'une schizophrénie en montrant qu'environ 50% de leur patients (n=50) ont été exposés à un stress dans les trois mois précédant leur première décompensation (Brown et Birley, 1968). Depuis cet article, de nombreuses publications ont confirmé ces résultats, pour revue voir Norman et Malla 1993, (Norman et Malla, 1993, 1993).

Ce que notre expérience montre d'intéressant est que les patients schizophrènes, qui semblent avoir une grande sensibilité (du moins biologique) au stress, peuvent, s'ils sont préalablement exposés, avoir une réponse biologique plus faible. Dans la cadre de l'hypothèse de vulnérabilité au stress, l'exposition au stress joue un grand rôle sur le plan étiopathogénique. Comme nous l'avons vu, ces résultats sont totalement dans cette ligne. Il apparaît que c'est bien plus la nouveauté, voire un certain élément de surprise, qui perturbe la réponse cortisol qu'une véritable anomalie constante de l'axe HPA qui produirait des réactions toujours anormales.

Sur un plan pratique, notre expérience et nos résultats tendraient à montrer que les événements de nature psychosociale sont stressants chez les schizophrènes et cela d'autant plus qu'ils sont nouveaux (voire surprenants) et qu'ils ont lieu le matin.

Au total, il apparaît que les perturbations du fonctionnement de l'axe HPA peuvent avoir un lien avec les anomalies morphologiques et fonctionnelles de l'hippocampe constatées dans les schizophrénies.

Elles peuvent également avoir un lien avec des aspects psychopathologiques du fonctionnement mental des patients qui réagiraient anormalement fort aux épreuves stressantes, singulièrement lorsqu'elles ont une dimension psychosociale, qu'elles ont lieu le matin et qu'elles sont nouvelles pour eux.

Les poids relatifs et les mécanismes d'influence de ces trois éléments (nouveau, psychosocial et matin) sont à préciser par des études ultérieures et les mécanismes restent encore peu clairs.

II. Résultats principaux concernant l'étude stress nociceptif

II. 1. Résultats généraux

1. Tous les patients autistes et schizophrènes à début précoce (SDP) ont des réponses du réflexe RIII qui ne diffèrent pas significativement de celles des témoins. Il existe, cependant, un sous-groupe de patients autistes ayant des comportements automutilateurs qui présentent un seuil de réflexe plus bas.
2. Il existe une dissociation entre les réponses comportementales faibles et les réponses du système nerveux végétatif (rythme cardiaque, fréquence respiratoire et réponse du psychogalvanique) chez les patients autistes et SDP. Cette dissociation est plus marquée pour la fréquence respiratoire chez les patients SDP et pour le rythme cardiaque chez les patients autistes.
3. Tous les patients autistes et SDP ont des réponses à la capsaïcine et les patients autistes ont même une augmentation, significative par rapport aux témoins, de la vitesse d'apparition de la chaleur.

Autistes et patients SDP à début précoce ont ils une analgésie endogène ?

Nos résultats montrent une forte corrélation entre le seuil du RIII et le seuil de perception de la douleur chez les témoins ($r=0.93$, $p<0.0001$).

Ces résultats étaient attendus dans la mesure où nous avons utilisé cette technique d'évaluation de la douleur en raison de sa capacité à évaluer de façon quantitative et objective un seuil de douleur. Ces résultats sont en accord avec les études précédentes sur le sujet sain qui montraient une nette corrélation entre les deux seuils et donc la validité de la technique (Willer, 1977, 1983). Cette technique est un outil fiable d'évaluation de la perception douloureuse chez des sujets présentant des troubles de la communication, comme c'est le cas dans l'autisme et les schizophrénies à début précoce. Cette technique avait déjà été utilisée chez des patients schizophrènes (Guieu et al., 1994) mais sans évaluation du seuil de perception de la douleur, ce qui pouvait permettre de discuter sa validité.

L'étude du RIII est donc un outil pertinent d'évaluation du seuil de douleur dans l'autisme et les schizophrénies.

Le seuil de RIII ne diffère pas significativement entre les trois groupes, $F(2,47)=1.37$ $p=.2634$. Ce résultat est important puisqu'il suggère fortement que ni les patients schizophrènes ni les patients autistes ne présentent d'analgésie endogène. Ce résultat renforcé par le test à la capssaïcine qui montre, là aussi, que tous les sujets ont une réaction d'augmentation de chaleur cutanée et que cette augmentation ne diffère pas significativement entre les trois groupes de sujets ($F(2,49)=0.42$, $p=0.66$). La libération de substance P, peptide endogène impliqué dans le processus douloureux local, est donc active chez les patients autistes et schizophrènes. Les patients autistes présentent une augmentation de la vitesse d'élévation de la chaleur qui sera discutée dans le cadre des réactions neurovégétatives.

Nos résultats, chez les patients SDP, sont en rapport avec la seule étude comparable à la notre (Guieu et al., 1994). Cette étude avait montré un seuil de réflexe RIII de patients schizophrènes (ayant débuté à l'âge adulte) sans différence significative avec les témoins.

Cette étude n'avait pas pris en compte le seuil de perception chez les témoins et n'avait pas utilisé de test à la capsaïcine. De plus, ce travail n'évaluait pas la réactivité comportementale ou neurovégétative.

Nos résultats chez les patients autistes suggèrent fortement une intégrité des processus endogènes de perception des stimuli douloureux avec un seuil de RIII normal et un test à la capsaïcine normal (libération de substance P et température).

Nos résultats chez les autistes, au plan électrophysiologique et de la substance P, sont les premiers à notre connaissance. Ils représentent un argument de poids permettant de dire que les autistes perçoivent la douleur (puisque seuil de perception et seuil de RIII sont corrélés chez eux aussi), contrairement à ce qui peut encore être dit.

Nos résultats ne vont pas dans le sens de l'hypothèse qui postule que les autistes ne percevaient pas la douleur en raison d'une augmentation de l'activité des bêta-endorphines (BE). Cette hypothèse est aujourd'hui très critiquée et les études ont montré des résultats inconsistants et contradictoires sur les dosages des BE plasmatique ou dans le liquide céphalo-rachidien (voir état de la question et (Willemsen-Swinkels et al., 1995)). La morphine injectée en intraveineuse produit une inhibition du RIII ainsi qu'une augmentation du seuil de douleur. Cet effet est dose dépendant et réversible totalement sous naltrexone (Willer et al., 1985) et est médié par une action directe des opioïdes au niveau spinal. Il est à noter que dans des conditions normales, sans stimulus douloureux, la naltrexone n'a pas d'effet sur le RIII, ce qui laisse supposer que le mécanisme d'action passe par une activation du système opioïdes endogène (Sandrini et al., 1999).

Nos résultats faisant état d'un seuil RIII normal chez les autistes suggèrent fortement une perception de la douleur chez ces patients.

Un des intérêts de notre travail réside dans l'évaluation simultanée du seuil de douleur (RIII), de la réactivité comportementale (échelle PL-BPRS) et d'indicateurs de réactions neurovégétatives. C'est donc les liens entre ces différentes modes de réaction que nous allons discuter, d'abord dans le cas des schizophrénies à début précoce, puis dans celui de l'autisme.

II.2. Résultats principaux détaillés pour les sujets SDP :

1. Tous les patients SDP ont une réponse RIII et les valeurs ne diffèrent pas significativement de celle des témoins ou des patients autistes.
2. Ils présentent une réponse comportementale émoussée lors de l'épreuve nociceptive. Ces résultats sont qualitatifs, mais nets sur notre échantillon.
3. Ils présentent une réponse neurovégétative qualitativement plus importante que celle des témoins pour le rythme cardiaque et le psychogalvanique. Cette réponse est une augmentation, comme chez les témoins, et sans différence significative.
4. A l'EMG, la vitesse de conduction du nerf médian sensitif est significativement plus rapide comparée à celle des témoins ($t=2.07$, $p=0.04$) et à celle des autistes ($t=2.88$, $p=0.006$).

Discussion des résultats pour les patients SDP

La réactivité comportementale est quantitativement émoussée chez les patients schizophrènes. Ce résultat est en rapport avec la littérature, ainsi que nous l'avons vu dans l'état de la question. Cette diminution de réactivité comportementale à la douleur est associée à un seuil de douleur normal comme nous venons de le voir, mais aussi à une élévation et à des valeurs du rythme cardiaque, de la fréquence cardiaque et du psychogalvanique (sueur palmaire) ne différant pas significativement des témoins. Ces réactions normales, voire parfois qualitativement un peu élevée pour le rythme cardiaque et le psychogalvanique, représentent une nette dissociation entre, d'une part la réactivité comportementale et, d'autre part, la réponse neurovégétative ou électrophysiologique. Cette dissociation est un argument contre une analgésie endogène et pour un mode d'expression de la douleur diminuée, qui peut être mis en rapport avec les troubles de la communication mais surtout avec l'importance des symptômes de dimensions négatives (retrait, aboulie, alexithymie...) existant chez ces patients schizophrènes, particulièrement pour les formes à début précoce comme dans notre étude. Ces résultats sont en accord avec ce qui avait été suggéré dès 1950, par Malmö et coll., qui ont montré qu'une diminution de réactivité comportementale à la douleur pouvait être observée chez les patients schizophrènes, mais qu'il apparaissait cependant, suite à des stimuli thermiques, une augmentation du rythme cardiaque et de la pression artérielle, reflétant une

réponse neurovégétative (Malmö et al., 1951). Ces résultats sont également en accord avec la plupart des travaux (voir partie état de la question) et avec les revues de la littérature sur ce sujet (Bonnot et al., 2007; Dworkin, 1994; Jakubasch et Boker, 1991; Lautenbacher et Krieg, 1994; Rohricht et Priebe, 1997; Singh et al., 2006) mais n'avaient jamais été montrés dans un travail intégrant les réponses électrophysiologiques, comportementales et neurovégétatives.

Cette dissociation peut avoir des implications cliniques, étiopathogéniques ou psychopathologiques.

~~Cette question de la perception douloureuse et de la réactivité comportementale est mal connue mais elle présente plusieurs aspects importants. Une part de son intérêt découle des considérations générales que nous avons faites en introduction, en particulier de l'évolution de la qualité des soins apportés aux patients en général et aux patients atteints de pathologies mentales en particulier. Il paraît important de souligner que l'existence d'une diminution de la réactivité à la douleur peut constituer un facteur de gravité lors d'accidents, ou de pathologies organiques, dans la mesure où cela peut induire une augmentation du délai de prise en charge qui est souvent un facteur important du pronostic. L'existence d'une réduction de l'espérance de vie chez les sujets présentant une analgésie congénitale (Sternbach, Wall, & Melzack, 1989) est en faveur de cet argument. Les décès prématurés observés chez ces patients pourraient être en rapport avec l'absence du signal de gravité que représente la douleur (Sternbach et al., 1989). Des programmes de reconnaissance par les patients des situations dangereuses, ainsi que des lésions externes visibles, tels qu'ils existent pour les patients atteints d'analgésie congénitale, seraient d'une grande utilité.~~

~~La question de la réactivité comportementale à la douleur permet également de proposer ou d'étayer des hypothèses étiopathogéniques.~~

Nous pouvons, ~~comme nous l'avons vu~~, faire l'hypothèse que cette diminution de réactivité comportementale à la douleur relèverait moins d'une analgésie endogène que d'un mode d'expression différent de la douleur en rapport avec les troubles schizophréniques, à savoir des troubles de la communication et de l'adaptation sociale (Corrigan, 1997), des troubles de l'image du corps (Koide et al., 2002) et certains troubles cognitifs (trouble du cours de la pensée et troubles liés à la gestion, expression et reconnaissance des émotions). Les stimuli douloureux entraîneraient alors une ~~tension de~~ stress nociceptif physiologique et psychologique qui ne pourrait se décharger par les modes habituels de régulation et d'expression comportementale de la douleur. Ceci est à mettre en rapport avec les modèles de vulnérabilité au stress développés dans les schizophrénies (pour une revue récente, voire

(Rapoport et al., 2005) et le chapitre correspondant). Ces modèles, rappelons le, postulent que certains sujets seraient vulnérables à la schizophrénie. [L'action du stress, ou plus exactement le mode de réaction du sujet au stress, favoriserait le passage d'un état vulnérable à un état pathologique](#) (Weinberger, 1996; Zubin et Spring, 1977). Nos résultats sont dans cette ligne théorique. En effet, la gestion du stress nociceptif est perturbée chez ces patients, bien qu'ils perçoivent parfaitement la douleur. Cela est une source possible d'exposition excessive (et avec une mauvaise adaptation) à un stress trop important. Les études peu nombreuses sur les apparentés sains de patients schizophrènes font état d'une apparente diminution de la réactivité à la douleur chez ces sujets (Chaturvedi, 1987) (Hooley et Delgado, 2001). Il serait très intéressant de pouvoir effectuer des études comme la notre sur des sujets apparentés à des patients schizophrènes. En effet, en utilisant notre protocole expérimental, nous pourrions évaluer également les réponses neurovégétatives et donc chercher à mettre en évidence une dissociation comportement / neurovégétatif face à la douleur du même ordre que celle des patients. Cette caractéristique de dissociation pourrait alors être considérée non plus seulement comme un marqueur d'état mais comme un marqueur de trait. Cela pourrait nous orienter vers un rôle étiopathogénique du mode de réactivité combiné dans les schizophrénies. D'autres études dans ce domaine sont souhaitables.

[Le stress pourrait également constituer un facteur de distorsion de la perception douloureuse entraînant une altération de la réactivité comportementale à la douleur dans les schizophrénies. Ce phénomène de distorsion de la perception douloureuse en cas d'anxiété majeure a été décrit en médecine](#) (Schwartz, 1994), et apporte un argument supplémentaire au rôle [important](#) des facteurs psychologiques dans la perception douloureuse.

La diminution de la réactivité comportementale à la douleur, [même si elle ne signe pas une réelle analgésie endogène](#), peut avoir des implications cliniques et pratiques. Cela. [Ce phénomène peut constituer un facteur de gravité lors d'accidents, ou de distorsion pathologies organiques, dans la mesure où elle peut induire une augmentation du délai de la perception des douleurs prise en cas d'anxiété importante a été décrit en médecine, et en particulier en rhumatologie](#) charge qui est souvent un facteur important du pronostic. L'existence d'une [réduction de l'espérance de vie chez les sujets présentant une analgésie congénitale](#) (Sternbach et al., 1989) [est en faveur de cet argument. Les décès prématurés observés chez certains patients schizophrènes pourraient être en rapport avec l'absence du signal de gravité](#)

[que représente la douleur](#) (Sternbach et al., 1989). [Des programmes de reconnaissance par les patients des situations dangereuses, ainsi que des lésions externes visibles, tels qu'ils existent pour les patients atteints d'analgésie congénitale](#) pourraient [être d'une grande utilité pour les patients schizophrènes](#). Une information auprès des médecins, en particulier urgentistes pouvant être amenés à intervenir dans des lieux de vie de patients présentant des pathologies mentales, serait aussi être particulièrement efficace.

II.3. Résultats principaux détaillés pour les sujets autistes :

1. Tous les patients autistes ont une réponse RIII et les valeurs ne diffèrent pas significativement de celle des témoins ni de celles des patients SDP à l'exception d'un sous-groupe de patients automutilateurs qui présentent une diminution du RIII.
2. La réactivité comportementale à la douleur des patients autistes ne leur permet pas de communiquer qu'ils ont mal et où ils ont mal et ils ne présentent pas de réflexe de retrait.
3. Il existe une augmentation de la réponse neurovégétative des patients autistes face à un stimulus douloureux qui marque une dissociation avec la réaction comportementale. Cette réponse diffère des témoins en particulier en ce qui concerne la réactivité neurovégétative à une annonce de stimulation qui est inférieure à celle des témoins pour le RC ($F(1,31)=4.94$, $p=0.03$), la FR ($F(1,31)=5.97$, $p=0.02$) et le PG ($F(1,31)=3.76$, $p=0.06$) qui suggère une non intégration cognitive du danger potentiel et la nécessité d'un éprouvé corporel pour réagir.
4. L'application de capsaïcine permet bien la libération de substance P et l'augmentation de la température dans des proportions identiques à celles des témoins et des patients SDP $F(2,49)=0.42$, $p=0.66$. Il existe cependant une vitesse d'augmentation de la chaleur qui est plus lente chez les autistes comparés aux témoins et faiblement significative $F(1,32)=4.19$, $p=0.05$.

Discussion des résultats pour les patients autistes

Nos résultats chez les patients autistes suggèrent fortement une intégrité des processus endogènes de perception des stimuli douloureux avec un seuil de RIII normal et un test à la capsaïcine normal (libération de substance P et température). Ces résultats, au plan électrophysiologique et de la substance P, sont les premiers à notre connaissance. Ils représentent un argument important permettant de dire que les autistes perçoivent la douleur (puisque seuil de perception et seuil de RIII sont corrélés chez eux aussi) contrairement à ce qui peut encore être dit. Nos résultats ne vont pas dans le sens de l'hypothèse qui postule que les autistes ne percevaient pas la douleur en raison d'une augmentation de l'activité des béta-endorphines (BE). Cette hypothèse est aujourd'hui très critiquée et les études ont montré des résultats inconsistants et contradictoires sur les dosages des BE plasmatique ou dans le liquide céphalo-rachidien (voir état de la question et (Willemsen-Swinkels et al., 1995)). La morphine injectée en intraveineuse produit une inhibition du RIII ainsi qu'une augmentation du seuil de douleur, cet effet est dose dépendant et réversible totalement sous naltrexone (Willer et al., 1985). Cet effet est médié par une action directe des opioïdes au niveau spinal. Il est à noter que dans des conditions normales, sans stimulus douloureux, la naltrexone n'a pas d'effet sur le RIII ce qui laisse supposer que le mécanisme d'action passe par une activation du système opioïdes endogène (Sandrini et al., 1999). Nos résultats faisant état d'un seuil RIII normal chez les autistes suggèrent fortement qu'il existe une perception de la douleur chez ces patients.

L'inadaptation de la réponse comportementale avec, en particulier l'absence de réflexe de retrait nociceptif ou l'absence de comportement permettant d'informer l'entourage que le patient à mal et surtout où il a mal, est un résultat important. Il est en rapport avec la littérature récente (Tordjman et al., 1999; Tordjman et al., 2004) mais aussi, même si les interprétations des auteurs peuvent diverger, avec les descriptions anciennes de l'autisme. Le caractère combiné de notre travail (réactivité comportementale, électrophysiologique et neurovégétative) nous permet d'apporter une vision plus large. En effet, l'existence d'un seuil RIII ne différant pas de celui des témoins traduit une dissociation entre la réactivité comportementale et la réalité de la douleur perçue par le sujet.

Le fait que la sévérité des troubles de la communication verbale, en particulier de la gestuelle, chez les patients autistes soit corrélé à un seuil bas du réflexe RIII, peut être

interprété comme un signe de cette dissociation. Il s'agirait là d'une dissociation entre l'expression comportementale diminuée, et particulièrement dans sa composante non verbale, et une perception douloureuse augmentée. Les sujets ressentant le plus de douleur étant ceux qui s'expriment le moins par le corps.

Le sous-groupe de patients ayant des comportements autoagressifs est faible (n=2) et insuffisant pour établir des corrélations. Nous pouvons cependant évoquer le cas de David S., patient très fortement automutilateur, se grattant jusqu'au sang sur le corps de façon très répétitive. Ce patient, à symptomatologie d'automutilation spectaculaire, présente un seuil de RIII à 5 mA, ce qui correspond à une sensation habituellement comparée à un grattage. Il semble donc qu'il perçoive bien la douleur, et qu'il ait même un seuil de douleur particulièrement bas. Ce patient n'avait pas d'accès au langage, on peut faire l'hypothèse que ces automutilations, plus douloureuses encore pour lui que pour d'autres en raisons de l'abaissement de son seuil de douleur, sont un moyen de lutter contre l'angoisse. Ce comportement répétitif et automutilateur, au caractère « quasi hypnotique », lui permettrait de s'isoler. Ces résultats sont à confirmer sur des populations plus larges d'autistes automutilateurs. Il pourrait être intéressant d'étudier le réflexe RIII dans des populations sans langage et présentant d'autres comportements ou symptômes singuliers comme, par exemple, les patients schizophrènes catatoniques. En effet, ces patients sont connus pour être plus sévères encore que les patients schizophrènes non catatoniques (Bonnot et al., 2007). On sait que, souvent, ces patients n'expriment aucune plainte face à des événements ou des pathologies douloureuses (escarres en raison de maintien de posture prolongées par exemple). Des résultats préliminaires de travaux effectués dans notre service montrent que leur seuil de RIII est parfois plus bas, parfois plus haut que celui des témoins. Ces données partielles et préliminaires ne permettent pas aujourd'hui de conclure. Ces situations cliniques extrêmes par leur sévérité (catatonie, autistes très automutilateurs) peuvent permettre de préciser les mécanismes en causes.

Le travail expérimental avec les patients autistes est difficile. Nous avons rencontré de nombreuses difficultés pratiques. L'utilisation habituelle du RIII nécessite que le sujet soit couché, quelques auteurs l'ont cependant utilisé sur des patients assis (voir (Sandrini et al., 2005)). Nos résultats montrant une forte corrélation entre le seuil de perception et le seuil de RIII, chez les témoins, valide cette procédure comme mesure de la perception douloureuse dans ces conditions. Il est cependant toujours possible de supposer qu'il persiste une dimension stressante pour les patients (mais aussi pour les sujets auxquels nous les

comparons) dans le fait d'être relié à une machine à stimulation électrique dans un hôpital. Cela est d'autant plus important que le stress est connu pour être un facteur d'analgésie (Terkelsen et al., 2004). La réponse végétative peut en être altérée, en particulier le rythme cardiaque et la fréquence respiratoire, mais surtout, il a été retrouvé que le fait de prévenir le sujet de l'imminence d'une douleur entraîne une diminution du RIII (Willer et al., 1980). Comme nous l'avons décrit dans le chapitre Protocole, nous avons utilisé de nombreux moyens pratiques (habituation, salle non médiatisée, absence de blouse blanche) pour éviter des facteurs stressants confondants. De plus, chaque sujet avait, avant le début du protocole, un temps de repos en regardant une vidéo apaisante et distrayante.

L'étude de la réactivité comportementale n'a pu se faire que qualitativement pour des raisons de temps, déjà évoquées plus haut. Ce travail pourra se faire et apporter des données qualitatives puisque nous disposons, outre les cotations de la PL-BPRS, de l'enregistrement vidéo de la totalité du protocole.

Il n'existe à notre connaissance qu'un seul travail mesurant la fréquence respiratoire (Althaus et al., 1999) et aucun travail mesurant le reflex psychogalvanique pour explorer les réactions neurovégétatives chez les sujets autistes. Le réflexe psychogalvanique augmente clairement chez tous les sujets (autistes, SDP et témoins) avec l'expérience et l'intensité des stimulations. Il s'agit, à notre sens, d'un outil pertinent d'analyse de la réaction neurovégétative. Nos résultats nous encouragent à poursuivre ce travail d'exploration des réactions neurovégétatives couplées avec des aspects comportementaux et électrophysiologiques.

Eprouver ou être prévenu : quelle différence pour les patients autistes ?

L'étude de la réactivité neurovégétative fait apparaître :

1. Les patients autistes ont des valeurs du RC significativement plus élevées durant tout le protocole que celle des témoins. En revanche il n'y a pas, qualitativement pour les autistes, d'augmentation du rythme cardiaque en rapport avec l'augmentation de l'intensité des stimulations. Les sujets autistes présentent une diminution de la réponse du RC à l'annonce au cours de l'expérience. Les analyses univariées montrent un léger effet pour l'annonce avant 2mA : $F(1,31)=4.94$, $p=0.03$
2. Qualitativement, les patients autistes augmentent leur FR lors de stimulations (5mA et RIII). Aucune différence n'est statistiquement significative. Au plan descriptif, les moyennes et les médianes montrent qu'à 2mA les autistes ont une diminution de la FR à l'annonce (Δ_{an} , avant toute stimulation mais dans les conditions de l'expérience) puis qu'ils ont une augmentation de la FR après la 1^{ère} série de stimulation. Cela se passe comme si l'annonce n'agissait sur la FR qu'après qu'il y ait eu une expérience réelle des stimulations électriques. Les témoins, quant à eux, réagissent dès l'annonce avant 2mA puis, ensuite montrent une diminution aux annonces précédentes. Ce profil « inversé » des réponses sera discuté.
3. Les patients autistes ont des valeurs du PG significativement inférieures à celles des témoins et des réponses (Δ) également inférieures. Cependant, la valeur du PG augmente lorsque les stimulations augmentent d'intensité. Au plan descriptif, on observe un niveau de réponse du PG (Δ_{an}) toujours inférieur chez les patients autistes comparés aux témoins, même si ce sont toujours, comme nous l'avons vu, des réponses positives. Cet effet est significatif pour 2mA.

Nos résultats sont en accord avec les quelques études étudiant les réactions neurovégétatives dans l'autisme, particulièrement la fréquence cardiaque. La seule étude clairement comparable est un travail sur la douleur (Tordjman et al., 1999; Tordjman et al., 2004) qui avait montré une augmentation du rythme cardiaque face à un stimulus douloureux (une prise de sang) ce qui est en accord avec nos résultats. Un autre travail récent, dans un autre champ expérimental, a comparé des témoins sains et des enfants autistes face à des vidéos « agréables » ou « désagréables » (Sigman et al., 2003). Il n'apparaît aucune différence dans l'augmentation du rythme cardiaque provoquée par les vidéos désagréables entre autistes et témoins dans leur variation du rythme cardiaque. Il est cependant difficile de comparer

directement une douleur due à une stimulation électrique et à une vidéo, même "désagréable". Un travail plus ancien montrait une labilité, c'est-à-dire une grande variation des rythmes cardiaques face aux réactions émotionnelles, par exemple retrouvailles familiales ou moments institutionnels plaisants ou déplaisants (Graveling et Brooke, 1978). Les auteurs retrouvaient, dans tous les cas, des augmentations du RC très variables, et différentes de celles des témoins, selon les types d'épreuves et d'évènements imposés aux patients autistes. Malheureusement, la méthodologie de ce travail n'impliquait pas de noter les niveaux du RC au cours de l'évènement, et ne prenait en compte que le début de l'exposition. Il n'existe pas à notre connaissance de travaux évaluant les fréquences respiratoires et le réflexe psychogalvanique dans l'autisme infantile dans des conditions comparables aux nôtres.

Au total, il apparaît que la fréquence respiratoire montre une non intégration de l'information d'un stimulus douloureux à venir lorsque celui-ci n'a pas encore eu lieu. Dès que le patient a subi une stimulation, l'annonce provoque une augmentation de la fréquence respiratoire. Ce profil inversé suggère que les patients autistes ont besoin d'un éprouvé corporel pour développer une réponse neurovégétative et que l'annonce seule n'est pas « efficace ». La diminution du rythme cardiaque à l'annonce est à mettre sur le même plan bien que le phénomène soit moins lisible (pas d'augmentation de la réponse aux annonces après 2mA) en raison de valeurs significativement plus élevées du RC des autistes par rapport aux patients. Il peut exister pour le RC une note d'habituation suite aux stimulations successives. Le PG augmente bien chez les autistes, même si son élévation est significativement moins importante.

On peut conclure à une réponse neurovégétative chez les patients autistes lors des stimulations qui indique une dissociation de la réactivité neurovégétative avec la réaction comportementale diminuée ou inadaptée et la perception douloureuse normale.

Nos résultats mettent également en avant la notion d'éprouvé corporel comme médiateur nécessaire pour l'intégration et la reconnaissance d'un évènement potentiellement douloureux, voire dangereux.

Hypothèses sur les mécanismes en causes

Ces résultats suggèrent plusieurs hypothèses en ce qui concerne les mécanismes sous-jacents.

A- Dans un premier temps, nous pouvons distinguer trois points d'interprétation sur un plan psychopathologique :

1. A la suite d'un stimulus douloureux, l'enfant autiste subirait un stress nociceptif et vivrait un état de mal être mais serait incapable d'identifier, de discriminer, de se représenter la sensation douloureuse, ainsi que la nature du stimulus douloureux et donc d'intervenir sur la situation algique. La douleur pourrait correspondre à une excitation désagréable dont nous ne savons pas la nature exacte du côté de la qualification du ressenti : sommes-nous vraiment en présence d'un affect douloureux ou ne s'agirait-il pas plutôt d'une réponse physiologique au stress mettant en jeu le système neurovégétatif ? Nos patients autistes n'avaient, dans la quasi totalité des situations, aucun langage. De ce fait, l'hypothèse d'une expression neurovégétative augmentée comme unique mode d'expression peut être envisagée. Ce phénomène est décrit chez le bébé qui présente un rythme cardiaque rapide et s'accélérait fortement lors de situation de stress émotionnel. Pour étayer cette hypothèse, il pourrait être utile d'examiner les résultats des vidéos et de l'échelle PL-BPRS de façon longitudinale, au cours du temps de l'expérience. Nous n'avons pu effectuer ce travail qui exige plusieurs dizaines d'heures de vidéos. En effet, ce type d'analyse nécessite une cotation de chaque item au cours du temps à l'aide d'un logiciel et donc le visionnage de chaque cassette autant de fois qu'il existe d'items. Le temps total dépasse les 500 heures. Nous prévoyons néanmoins de poursuivre ce travail.
2. Le patient autiste pourrait se représenter la sensation douloureuse et parviendrait à établir des relations de cause à effet (relation entre la sensation douloureuse éprouvée et le stimulus responsable) comme le suggère les effets de l'annonce qui n'apparaissent qu'après au moins un stimulus douloureux. Cependant, on peut faire l'hypothèse qu'il serait débordé par ce stress et plongé dans un état de prostration empêchant toute réaction, ou encore, qu'il n'aurait pas acquis la réponse comportementale habituellement attendue en raison de ses troubles de la communication et des apprentissages. Nous savons aussi que le retrait qui suppose démantèlement et au maximum décorporéisation (échappement du corps) est retrouvé chez l'enfant sans pathologie ayant des douleurs organiques insupportables.

L'existence d'un seuil de douleur plus bas dans une sous catégorie d'enfants présentant des automutilations sévères est un argument en faveur de cette hypothèse qui doit donc être explorée.

B- Dans un deuxième temps, sur un plan psychophysiologique, nous avons trouvé quelques travaux concernant spécifiquement la fréquence cardiaque. Décrit initialement par Charles Darwin en 1872, l'interaction entre le cerveau et le nerf vague a donné lieu dans les années 1970-80 à une théorie dite "de la suppression vagale" (Porges, 1991; Porges et al., 1975). Cette théorie s'appuie sur diminution de la variabilité de la fréquence cardiaque (VFC, intervalle R-R) observée chez des sujets sains lorsqu'ils effectuent une tâche demandant beaucoup de ressources attentionnelles. Ce phénomène décrit, chez l'adulte comme chez l'enfant, des augmentations du rythme cardiaque (évaluées dans ce cas par la diminution de la VFC) qui sont interprétées comme une suppression vagale. La VFC est un outil classique d'évaluation du système nerveux autonome. Il est donc bien démontré qu'une tâche attentionnelle complexe peut augmenter le rythme cardiaque. Les anomalies de l'attention soutenue des patients autistes sont connues et bien documentées au plan cognitif (Allen et Courchesne, 2001; Garretson et al., 1990). Il était logique de penser que les patients autistes pouvaient avoir une plus grande VFC que des témoins lors de la passation de tâches cognitives d'attention soutenue. Une étude a été menée sur des patients atteints de troubles de la communication sévère mais catégorisés comme TED Non Spécifiée (Althaus et al., 1999). Dans ce travail, les auteurs ont étudié la VFC et la Fréquence Respiratoire (FR) durant la passation de tâches attentionnelles chez des sujets TED-NOS avec ou sans hyperactivité et des sujets contrôles. Les résultats montrent, chez les patients TED-Nos sans hyperactivité, une VFC significativement inférieure à celle des témoins, alors que ce résultat n'est pas retrouvé chez les patients TED-Nos avec hyperactivité. La FR est augmentée sans différence significative avec les témoins. Ces résultats sont en faveur d'un trouble de la modulation vagale entraînant une non suppression vagale lors des tâches. Il est hasardeux de comparer directement ces travaux avec nos résultats dans la mesure où les tâches sont différentes et où les TED-Nos ne sont pas des autistes tels que ceux qui ont été inclus dans notre étude. Cependant, l'idée d'une dysrégulation vagale dans l'autisme infantile pourrait être partiellement explicative de nos résultats au plan de la réactivité neurovégétative. Nous avons montré qu'elle était à la fois élevée et réagissant avec délai (aux annonces après le 1^{er} stimulus mais pas avant). Même si rien dans leur comportement ne peut le laisser paraître, on peut faire l'hypothèse que les patients autistes ont des difficultés pour intégrer les informations (annonce

avant 2mA) et qu'une fois un stimulus nociceptif reçu, ils produisent une réaction neurovégétative d'autant plus importante (même si elle n'est pas significativement plus élevée que celle des témoins) qu'ils ont un trouble de la régulation vagale. Les résultats concernant l'augmentation de la vitesse de chaleur chez les patients par rapport au témoins, significativement plus élevée, peuvent également le suggérer d'autant plus que la capsaïcine a un rôle connu de diminution de l'activité vagale localement, au niveau cardiaque ou gastrique (Ohnuki et al., 2001) et au niveau central (Bootle et al., 1998). La réaction que nous observons pourrait être une action locale de la capsaïcine chez des patients présentant, au préalable, une diminution de l'activité vagale. Cependant, la question de la capsaïcine, qui implique la libération de substance P, pourrait être plus complexe encore. En effet, des travaux récents déjà cités, suggèrent l'existence d'une anomalie sur le gène de la tachykinine 1 (TAC1) qui code pour un précurseur de la substance P. Il est dès lors possible d'imaginer qu'une substance P dysfonctionnelle chez les patients autistes porteur de ce gène serait en lien avec l'anomalie que nous retrouvons. Ces résultats se doivent d'être confirmés et surtout nécessite des explorations complémentaires, en particulier sur le plan neurophysiologique.

Conclusions générales

Les schizophrénies à début précoce (SDP) et l'autisme sont des entités nosographiques distinctes dans les classifications diagnostiques actuelles. Elles diffèrent en particulier par leur âge d'apparition, leur symptomatologie et même par les prises en charge thérapeutiques ou les processus étiopathogéniques incriminés (gènes candidats, hypothèses biologiques ou cognitives). Avant les années 70, les schizophrénies infantiles (selon la dénomination alors en vigueur) et l'autisme infantile étaient cependant confondus. Les années 70-80 ont amené une clarification et la différenciation actuelle entre SDP, sur le modèle nosographique des schizophrénies adultes, et autisme infantile, en lien avec la définition de Léo Kanner. Depuis plusieurs années, on assiste à l'élargissement constant des notions de spectre (de l'autisme et des schizophrénies) ainsi qu'à l'extension de la catégorie des Troubles Envahissants du Développement dits, Non Spécifiés (TED-NS). Aujourd'hui, notre propre expérience, les études longitudinales de cas uniques ou celles de séries de cas montrent qu'un certain nombre de patients appartenant au spectre de l'autisme, ou à la catégorie TED-NS, peuvent évoluer vers de véritables SDP.

Autisme et SDP sont deux pathologies dont les troubles ont un fort retentissement sur la vie relationnelle et sociale au sens large. L'évolution des symptômes, rechutes ou aggravation, sont souvent reliées à la confrontation à un événement stressant pour le sujet. Cet aspect est la base conceptuelle des modèles, dits de vulnérabilité au stress dans les schizophrénies ou de certaines approches psychopathologiques dans l'autisme accordant une place prépondérante aux angoisses autistiques.

Les mécanismes de cette vulnérabilité sont mal connus même si les recherches dans ce domaine se multiplient. Nos résultats mettent en évidence que les patients autistes et SDP présentent dans les situations de stress psychosocial ou nociceptif des réponses au stress de l'axe HPA (réponse cortisolique) et du système nerveux sympathique (réponses neurovégétatives) anormalement élevées, mais ont une réactivité comportementale diminuée (expression émotionnelle réduite). L'étude du stress nociceptif est, sur ce point, paradigmatique puisqu'elle met en évidence une dissociation entre les comportements observables de l'extérieur / et les réponses neurovégétatives internes, alors que le seuil nociceptif est identique à celui des témoins pour les patients SDP comme pour les patients autistes. On observe même pour les patients autistes un seuil de RIII plus bas (donc une

perception plus importante de la douleur, sachant que le seuil de RIII est fortement corrélé avec le seuil de perception de la douleur) lorsque ces patients autistes présentent des troubles plus sévères de la communication non-verbale (en particulier de la gestuelle) ou des automutilations graves (comme par exemple, se gratter le thorax jusqu'aux côtes). L'ensemble de ces résultats suggère que l'apparente insensibilité à la douleur rapportée dans l'autisme ou la schizophrénie relève moins d'une réelle analgésie endogène que de troubles cognitifs en rapport avec des troubles de la communication sociale et de l'image du corps.

Si la réactivité comportementale est diminuée, les réponses neurovégétatives et « biologiques » au sens large sont, quant à elles, des indicateurs possibles de la perception des stimuli stressants. En effet, il apparaît que les patients autistes ont besoin pour commencer à réagir à un stress nociceptif d'éprouver corporellement la douleur, alors que contrairement aux sujets contrôles et schizophrènes, l'annonce verbale de la situation algique ne provoque chez eux aucun effet, tant comportemental que neuro-végétatif. Ceci suggère que la conscience et l'intégration d'une situation algique ne peut être anticipée dans l'autisme qu'à partir de l'expérience d'un éprouvé corporel. Par ailleurs, l'étude du stress physique et psychosocial chez les patients schizophrènes met en évidence des réponses anormalement augmentées du cortisol lorsqu'il s'agit d'une situation nouvelle, se déroulant le matin, et relevant d'un stress psychosocial. Ces indices nous permettent de mieux comprendre les patients et leur mode de fonctionnement et ouvrent sur de nouvelles perspectives pour les prises en charges thérapeutiques. Ainsi, même si ces résultats doivent être confirmés par des recherches ultérieures, il apparaît que l'éprouvé corporel permettrait au patient autiste de mieux pouvoir se représenter une situation et donc d'y réagir de façon adaptée, que si l'on tente de l'en avertir verbalement. Pour les patients schizophrènes, peut-être faut-il plutôt envisager de confronter le sujet à une situation nouvelle, potentiellement stressante sur un plan psychosocial, de façon progressive et dans l'après midi.

Ces résultats suggèrent qu'il existerait des dimensions communes à l'autisme et la SDP, notamment concernant des réponses au stress anormalement augmentées, et la réactivité à la nouveauté avec un besoin d'immuabilité passant par une recherche d'invariants.

L'existence d'un réflexe de retrait nociceptif chez tous les patients autistes et SDP est une donnée concrète que les équipes doivent prendre en compte de façon à ce que le mythe de l'insensibilité à la douleur dans l'autisme ou la schizophrénie puisse être dépassé. Ces résultats sont loin d'être anecdotiques et ont une importance considérable pour ces patients et

les professionnels les prenant en charge.

Nos résultats ouvrent sur de nombreuses perspectives de recherche, mais nous allons principalement en explorer quatre dans les années à venir. L'observation du comportement des patients autistes et SDP a permis de mettre en évidence une diminution de leur réactivité comportementale au stress nociceptif. Cependant, certains patients ont montré des réactions inadaptées (regarder le pied controlatéral à celui recevant la stimulation nociceptive, par exemple), et l'analyse devra être qualitative. Aujourd'hui certains logiciels permettent, après avoir défini les comportements à observer, de pouvoir les évaluer de façon longitudinale pendant toute la durée de l'expérience et d'effectuer des corrélations entre un comportement et les autres paramètres (intensité de stimulation et réactions neurovégétatives). Ce travail, largement exploratoire, devra permettre de préciser s'il existe des formes de comportement que l'on peut repérer en pratique clinique.

Ensuite, il nous paraît essentiel de poursuivre le travail sur l'axe HPA dans les schizophrénies et de l'élargir aussi à l'autisme infantile. Nous voudrions pouvoir préciser le "poids relatif" des aspects de nouveauté, d'horaire du matin et de dimension psychosociale dans la réactivité biologique au stress. Des études en imagerie fonctionnelle sur l'hippocampe lors d'épreuves stressantes pourraient éclairer les mécanismes en cause, si ces études sont couplées avec d'autres indicateurs.

Nous voudrions également mettre en oeuvre des travaux plus cliniques sur l'horaire des manifestations anxieuses dans les schizophrénies, en comparant celles qui apparaissent sans événements extérieurs *à priori* et celles qui semblent déclenchées par un événement. Les aspects développementaux de ce type d'étude sont séduisants car les schizophrénies sont des pathologies dont les profils évolutifs sont intéressants à suivre.

Enfin, l'augmentation de la vitesse de conduction sensitive à l'EMG chez les patients SDP, significativement plus élevée que celle des témoins, devra également être vérifiée chez d'autres sujets (l'EMG est un examen de routine). Si ces résultats, surprenant étaient dupliqués, des explorations neurophysiologiques fines devraient chercher à en comprendre les mécanismes sous-jacents. Ceci pourrait déboucher sur la mise en évidence d'un marqueur, ou tout du moins d'un indicateur, pour les SDP particulièrement intéressant compte tenu de sa simplicité.

Annexe 1 : Protocole d'habituatation des enfants autistes

Comment habituer les enfants de façon ludique au protocole ?

1. **Mettre trois patches ECG** (gros rond avec ficelle) sur la peau du thorax dans la région précordiale (à gauche avec un patch au dessus du mamelon et deux en dessous du mamelon), puis mettre un tee-shirt par-dessus pour que l'enfant ne le voie plus.
2. **Puis mettre sur le tee-shirt la sangle du cardio-fréquence-mètre** de façon à ce que la sangle adhère bien au thorax mais sans trop serrer (c'est la même sangle que portent les personnes qui font du jogging pour enregistrer leur rythme cardiaque). Il faut que la sangle soit en légère tension. Puis mettre une chemise par-dessus et la fermer pour que l'enfant ne voie plus la sangle.
3. **Pose des patches au niveau du pied gauche** : un patch sur la partie externe de la cheville, un patch sur le genou et un patch sous la cuisse.

N.B. Pour que la pose des électrodes soit plus facile le jour du protocole ou même des essais du protocole dans le lieu de soins, un pantalon de survêtement avec une fermeture éclair sur le côté des jambes est à prévoir.

Enfin, à n'importe quel moment de la journée, un cercle au stylo est à dessiner sur l'avant bras droit (face intérieure) en essayant de jouer à immobiliser le bras de l'enfant pendant une minute si possible.

Encore merci de votre collaboration précieuse

Dr Olivier Bonnot, Pr Sylvie Tordjman et Pr Jean-Claude Willer

Annexe 2 : Echelles BPRS, SANS et SAPS

BPRS (1 à 7) *mettre seulement une croix dans la case*

Absent
Très peu
Peu
Moyen
Assez
important
Important
Extrêmement
important

1 Préoccupations somatiques. Intensité des préoccupations actuelles sur la santé physique. Estimer combien sa santé physique préoccupe le patient, quel que soit le bien fondé des plaintes.							
2 Anxiété. Inquiétude, crainte ou préoccupations exagérées concernant le présent ou l'avenir. Ne considérer que ce que le malade rapporte lui-même de ses expériences subjectives. Ne pas déduire l'anxiété de signes physiques ou de système de défenses névrotiques.							
3 Retrait affectif. Manque de contact avec l'interlocuteur, inadaptation à la situation d'entretien. A quel degré le patient donne-t-il l'impression de ne pouvoir établir un contact affectif au cours de l'entretien.							
4 Désorganisation conceptuelle. Degré de confusion, d'incohérence, de désorganisation des processus idéiques. Estimer les troubles au niveau de la production verbale. Ne pas se baser sur l'impression que le malade peut avoir du niveau de son fonctionnement mental.							
5 Sentiments de culpabilité. Préoccupations exagérées ou remords à propos d'une conduite passée. Faire l'estimation d'après les expériences subjectives de culpabilité, celles que le malade décrit et dans un contexte affectif approprié. Ne pas déduire l'existence de sentiments de culpabilité d'une symptomatologie dépressive, anxieuse ou de défenses névrotiques.							
6 Tension. Manifestations physiques et motrices de la tension "nervosité" et fébrilité. Faire l'estimation seulement après les signes somatiques et le comportement moteur. Ne pas se baser sur les sentiments de tensions que le malade dit ressentir,							
7 Maniérisme et attitude. Comportement moteur inhabituel, du type de ceux qui font remarquer un malade mental dans un groupe de gens normaux. Estimer seulement la bizarrerie des mouvements. Ne pas tenir compte ici d'une simple hyperactivité motrice.							
8 Mégalomanie. Surestimation de soi-même, conviction d'être extraordinairement doué et puissant. Faire l'estimation seulement d'après ce que le malade déclare, soit de son propre statut, soit de sa position par rapport aux autres. Ne pas le déduire de son comportement au cours de l'entretien.							
9 Tendances dépressives. Découragement, tristesse. Estimer seulement l'importance du découragement. Ne pas le déduire d'un ralentissement global ou de plaintes hypochondriaques.							
10 Hostilité. Animosité, mépris, agressivité, dédain pour les autres en dehors de la situation d'examen. Faire l'estimation seulement d'après ce que dit le malade de ses sentiments et de son comportement envers les autres. Ne pas déduire l'hostilité des défenses névrotiques, de l'anxiété ou de plaintes somatiques. (L'attitude envers l'interlocuteur sera notée sous la rubrique "non-coopération").							
11 Méfiance. Croyance (délirante ou autre) que des gens ont, ou ont eu dans le passé, des intentions, ou mauvaises, ou de rejet envers le malade. Ne faire porter l'estimation que sur les soupçons que le malade, d'après ses dires, entretient actuellement, que ces soupçons concernent des circonstances présentes ou passées.							
12 Comportement hallucinatoire. Perceptions sans objet. Ne faire porter l'estimation que sur les expériences survenues au cours de la semaine écoulée, signalées comme telles par le malade et décrites comme étant nettement différentes de la pensée et de l'imagination normales.							
13 Ralentissement moteur. Baisse de la sthénie apparaissant dans la lenteur du mouvement et du débit du discours, dans une réduction du tonus, dans la rareté du geste. Faire l'estimation seulement d'après l'observation du comportement du malade. Ne pas tenir compte de l'idée que le sujet a de sa propre sthénie.							
14 Non-coopération. Signes manifestes de résistance, d'inimitié, de ressentiment et de manque d'empressement à coopérer avec l'interlocuteur. Faire l'estimation seulement d'après l'attitude et les réponses du malade par rapport à l'interlocuteur et pendant l'entretien. Ne pas tenir compte du mécontentement ou du refus de coopérer se manifestant en dehors de l'entretien.							
15 Pensées inhabituelles. Idées insolites, singulières, étranges ou bizarres. Estimer l'étrangeté. Ne pas tenir compte de la désorganisation du cours de la pensée.							
16 Emoussement affectif. Réduction du tonus émotionnel, impression d'un manque de sensibilité ou de participation affective.							

17 Excitation. Elévation de la tonalité émotionnelle, agitation, réactions plus vives. Tenir compte d'une précipitation excessive dans le débit des paroles et de l'élévation du ton.						
18 Désorientation. Confusion entre personnes, lieux et successions d'événements. Tenir compte des impressions d'irréalité, de peur diffuse, et des difficultés de compréhension d'une situation banale.						
SANS mettre seulement une croix dans la case	Absent	Doute	Léger	Moyen	Important	Sévère Grave
1 Expression figée du visage. L'expression faciale apparaît rigide, figée, mécanique. On note l'absence, ou une diminution, des changements d'expression en rapport avec le contenu du discours.						
2 Diminution des mouvements spontanés. Le patient est assis, immobile durant l'entretien. Il présente peu, ou pas, de mouvements spontanés. Il ne change pas de position, ne bouge pas ses mains.						
3 Pauvreté de l'expression gestuelle. Le malade n'utilise pas les mouvements de son corps pour aider à l'expression de ses idées, tels que gestes des mains, posture penchée en avant...						
4 Pauvreté du contact visuel. Le malade évite de regarder l'autre ou d'utiliser ses yeux pour s'exprimer. Son regard semble perdu dans le vide, même lorsqu'il parle.						
5 Absence de réponses affectives. Ne rit ou ne sourit pas lorsqu'il y est incité.						
6 Affect inapproprié. L'affect exprimé est inapproprié ou incongru et non simplement pauvre et émoussé.						
7 Monotonie de la voix. Lorsqu'il parle, le malade ne présente pas les modulations vocales normales. Le discours est monotone.						
8 Évaluation globale de la pauvreté affective. L'évaluation globale prend en compte la qualité de l'ensemble de l'émoussement affectif. Une importance particulière doit être donnée au noyau représenté par l'absence de réactivité, une diminution globale du vécu émotionnel, et son caractère inapproprié.						
9 Pauvreté du discours. C'est la réduction de la quantité de propos spontanés, aboutissant à des réponses brèves, concrètes et non élaborées aux questions.						
10 Pauvreté du contenu du discours (idéique). Bien que les réponses soient suffisamment longues pour que le discours soit normal en quantité, il comporte peu d'informations. Le langage est vague, souvent trop abstrait ou concret, répétitif, stéréotypé.						
11 Barrages. Le malade décrit spontanément, ou à partir d'une question, une interruption du cours de sa pensée.						
12 Augmentation de la latence des réponses. La durée qui s'écoule avant que le malade réponde aux questions est plus longue que normalement. Il peut sembler "ailleurs". Il a cependant une réponse à la question.						
13 Évaluation globale de la pauvreté du discours. Les signes nucléaires de l'alogie étant la pauvreté du discours et celle de son contenu, l'évaluation globale doit particulièrement en tenir compte.						
14 Toilette - Hygiène. Vêtements négligés ou sales, cheveux gras, odeur corporelle...						
15 Manque d'assiduité au travail ou à l'école. Le malade a des difficultés à trouver ou à maintenir un emploi, ou une insertion scolaire en rapport avec son âge, à effectuer les travaux ménagers. S'il est hospitalisé, il ne participe pas de façon durable aux activités du service.						
16 Anergie physique. L'inertie est physique : le sujet peut rester des heures assis sur une chaise sans entreprendre spontanément une activité.						
17 Évaluation globale. Un poids important peut être accordé à un ou deux symptômes prédominants dans l'évaluation globale s'ils sont particulièrement frappants.						
18 Intérêts et activités de loisirs. Le malade présente peu de centres d'intérêt, peu d'activités "hobbies". L'évaluation doit prendre en compte les aspects qualitatifs et quantitatifs de ces intérêts.						
19 Intérêts et activités sexuels. Les malades peuvent présenter une diminution des intérêts et des activités sexuels ou du plaisir correspondant.						
20 Incapacité à vivre des relations étroites ou intimes. Le malade peut présenter une incapacité à développer des relations étroites ou intimes en particulier avec sa famille ou des sujets d'opinions opposés.						
21 Relations avec les amis ou collègues. Le malade peut avoir peu, ou pas, d'amis et faire peu d'efforts pour y remédier, choisissant d'être pratiquement tout le temps seul.						

22 Evaluation globale de l'anhédonie et du retrait social. L'évaluation globale doit re						
compte de la sévérité de l'ensemble symptomatique anhédonie-retrait social en tenant compte des						
attendues selon l'âge, le sexe, le statut familial.						
23 Inattention dans les activités sociales. Au cours de ses activités, ou relations sociales						
malade paraît inattentif. Il semble "perdu".						
24 Inattention durant la cotation. Pour l'évaluer on peut demander d'épeler le mot "MOND						
l'envers ou proposer des épreuves arithmétiques simples tenant compte du niveau scolaire. Score 0						
erreur, Score 1 = 0 erreur, mais il/elle hésite, Score 2 = 1 erreur, Score 3 = 2 erreurs, Score 4 = 3						
Score 5 = plus de 3 erreurs.						
25 Evaluation globale. L'évaluation globale des possibilités d'attention ou de concentration, d						
compte des éléments cliniques et des performances aux tests.						
SAPS mettre seulement une croix dans la case	Absent	Doute	Léger	Moyen	Important	Sévère Grave
1 Hallucinations auditives. Le malade rapporte qu'il a entendu des voix, des bruits, ou d'aut						
que personne d'autre n'a entendus.						
2 Commentaires des actes et de la pensée. Le malade fait mention d'une voix qui comm						
comportement et ses pensées.						
3 Hallucinations de conversation. Le malade rapporte qu'il a entendu deux ou plusieurs vo						
entre elles.						
4 Hallucinations somatiques ou tactiles. Le malade fait mention de sensations physiques						
au niveau de son corps.						
5 Hallucinations olfactives. Le malade sent des odeurs inhabituelles que personne d'autre n						
remarquées.						
6 Hallucinations visuelles. Le malade voit des formes ou des personnes qui ne sont pas réel						
présentes.						
7 Evaluation globale des hallucinations. Cette évaluation doit prendre en compte la duré						
sévérité des hallucinations et leur retentissement sur la vie du patient.						
8 Idées délirantes de persécution. Le malade pense qu'il est, d'une façon ou d'une autre,						
ou victime d'un complot.						
9 Idées délirantes de jalousie. Le malade pense que son conjoint a une relation amoureuse						
quelqu'un d'autre.						
10 Idées délirantes de culpabilité ou de péché. Le malade croit qu'il a commis un territ						
ou fait quelque chose d'impardonnable.						
11 Idées délirantes de grandeur. Le malade pense qu'il est détenteur de pouvoirs spécia						
de capacités exceptionnelles.						
12 Idées délirantes religieuses. Le malade est préoccupé par des croyances erronées de n						
religieuse.						
13 Idées délirantes somatiques. Le patient est convaincu que d'une façon ou d'une autre s						
est malade, anormal ou modifié.						
14 Idées délirantes de référence. Le malade a le sentiment que des remarques ou des évé						
sans importance le concernent ou possèdent une signification spéciale.						
15 Idées délirantes d'influence. Le malade pense que ses impressions ou ses actions sont						
par une force extérieure.						
16 Idées délirantes de lecture de la pensée. Le malade croit que les autres sont capable						
ou de connaître ses pensées.						
17 Divulgaration de la pensée. Le malade croit que ses pensées sont divulguées de telle sorte						
même ou les autres peut ou peuvent l'entendre.						
18 Idées délirantes de pensée imposée. Le malade croit que des pensées qui ne sont pas						
siennes ont été introduites dans son cerveau.						
19 Idées délirantes de vol de la pensée. Le malade pense que des pensées lui ont été dé						
20 Evaluation globale de la sévérité des idées délirantes. L'évaluation globale doit p						
compte la durée et la persistance des idées délirantes et leur retentissement sur la vie du malade.						
21 Habillement et présentation. Le malade s'habille de façon inhabituelle ou fait des choses						
pour modifier son apparence.						
22 Conduite sociale et sexuelle. Le malade se comporte d'une façon inappropriée par rappo						
normes sociales en cours (par exemple se masturbe en public).						
23 Comportement agressif ou agité. Le malade peut être agressif, agité de façon souvent						
imprévisible.						

24 Comportement répétitif ou stéréotypé. Le malade met en place des séries d'action ou rituels répétitifs qu'il est obligé de faire et refaire.						
25 Evaluation globale du comportement bizarre. Cette évaluation doit prendre en compte le type de comportement et sa déviance par rapport aux normes sociales.						
26 Relâchement des associations. Modalité de discours où les idées dévient vers d'autres idées n'ayant avec elles que des rapports lointains (voire inexistantes).						
27 Tangentialité. Façon de répondre à une question de manière indirecte ou inappropriée.						
28 Incohérence. Type de discours qui, à certains moments, est fondamentalement incompréhensible.						
29 Pensée illogique. Type de discours où les articulations n'ont pas d'organisation logique.						
30 Discours circonlocutoire. Type de discours prenant des voies très indirectes et tardant à atteindre son objectif.						
31 Logorrhée. Le discours du patient est rapide et difficile à interrompre; la quantité de discours spontané est plus importante que de coutume.						
32 Distractibilité du discours. Le patient est distrait par des stimuli de l'environnement qui interrompent son discours.						
33 Associations par assonances. Type de discours dans lequel ce sont les sons plutôt que les relations sémantiques qui gouvernent le choix des mots.						
34 Evaluation globale du trouble positif de la pensée formelle. Cette évaluation doit prendre en compte la fréquence de l'anomalie et son retentissement sur la capacité du patient à communiquer.						

Annexe 3 : Echelle CGI



L'échelle CGI de gravité (Clinical Global Impression Severity Scale)

Avec la « CGI Severity Scale », le médecin évalue avec une échelle de sept points la gravité de l'état clinique du patient.

En fonction de votre expérience clinique totale avec ce type de patient, quel est le niveau de gravité de l'état dépressif du patient ?

- 0 Non évalué.
- 1 Normal, pas du tout malade.
- 2 A la limite.
- 3 Légèrement malade.
- 4 Modérément malade.
- 5 Manifestement malade.
- 6 Gravement malade.
- 7 Parmi les patients les plus malades.

Annexe 4 : Echelle EGF



Échelle d'évaluation globale du fonctionnement (EGF) - axe V du DSM-IV-TR

Evaluer le fonctionnement psychologique, social et professionnel sur un continuum hypothétique allant de la santé mentale à la maladie. Ne pas tenir compte d'une altération du fonctionnement due à des facteurs limitants d'ordre physique ou environnemental.

Utiliser des codes intermédiaires lorsque cela est justifié : p. ex. : 45, 68, 72.

100-91

Niveau supérieur de fonctionnement dans une grande variété d'activités. N'est jamais débordé par les problèmes rencontrés. Est recherché par autrui en raison de ses nombreuses qualités. Absence de symptômes.

90-81

Symptômes absents ou minimes (p. ex., anxiété légère avant un examen), fonctionnement satisfaisant dans tous les domaines, intéressé et impliqué dans une grande variété d'activités, socialement efficace, en général satisfait de la vie, pas plus de problèmes ou de préoccupations que les soucis de tous les jours (p. ex., conflit occasionnel avec des membres de la famille).

80-71

Si des symptômes sont présents, ils sont transitoires et il s'agit de réactions prévisibles à des facteurs de stress (p. ex., des difficultés de concentration après une dispute familiale) ; pas plus qu'une altération légère du fonctionnement social, professionnel ou scolaire (p. ex., retard temporaire du travail scolaire).

70-61

Quelques symptômes légers (p. ex., humeur dépressive et insomnie légère) ou une certaine difficulté dans le fonctionnement social, professionnel ou scolaire (p. ex., école buissonnière épisodique ou vol en famille) mais fonctionne assez bien de façon générale et entretient plusieurs relations interpersonnelles positives.

60-51

Symptômes d'intensité moyenne (p. ex., émoussement affectif, prolixité circonlocutoire, attaques de panique épisodiques) ou difficultés d'intensité moyenne dans le fonctionnement social, professionnel ou scolaire (p. ex., peu d'amis, conflits avec les camarades de classe ou les collègues de travail).

50-41

Symptômes importants (p. ex., idéation suicidaire, rituels obsessionnels sévères, vols répétés dans les grands magasins) ou altération importante du fonctionnement social, professionnel ou scolaire (p. ex., absence d'amis, incapacité à garder un emploi).

40-31

Existence d'une certaine altération du sens de la réalité ou de la communication (p. ex., discours par moments illogique, obscur ou inadapté) ou déficience majeure dans plusieurs domaines, p. ex., le travail, l'école, les relations familiales, le jugement, la pensée ou l'humeur (p. ex., un homme déprimé évite ses amis, néglige sa famille et est incapable de travailler ; un enfant bat fréquemment des enfants plus jeunes que lui, se montre provocant à la maison et échoue à l'école).

30-21

Le comportement est notablement influencé par des idées délirantes ou des hallucinations ou troubles graves de la communication ou du jugement (p. ex., parfois incohérent, actes grossièrement inadaptés, préoccupation suicidaire) ou incapable de fonctionner dans presque tous les domaines (p. ex., reste au lit toute la journée, absence de travail, de foyer ou d'amis).

20-11

Existence d'un certain danger d'auto ou d'hétéro-agression (p. ex., tentative de suicide sans attente précise de la mort, violence fréquente, excitation maniaque) ou incapacité temporaire à maintenir une hygiène corporelle minimale (p. ex., se barbouille d'excréments) ou altération massive de la communication (p. ex., incohérence indiscutable ou mutisme).

Annexe 5 : Echelle MADRS



Echelle MADRS (Montgomery and Asberg Depression Rating Scale)

1) Tristesse apparente

Correspond au découragement, à la dépression et au désespoir (plus qu'un simple cafard passager) reflétés par la parole, la mimique et la posture. Coter selon la profondeur et l'incapacité à se déridier.

- 0 Pas de tristesse.
- 1
- 2 Semble découragé mais peut se déridier sans difficulté.
- 3
- 4 Paraît triste et malheureux la plupart du temps.
- 5
- 6 Semble malheureux tout le temps. Extrêmement découragé.

2) Tristesse exprimée

Correspond à l'expression d'une humeur dépressive, que celle-ci soit apparente ou non. Inclut le cafard, le découragement ou le sentiment de détresse sans espoir. Coter selon l'intensité, la durée et le degré auquel l'humeur est dite être influencée par les événements.

- 0 Tristesse occasionnelle en rapport avec les circonstances.
- 1
- 2 Triste ou cafardeux, mais se déride sans difficulté.
- 3
- 4 Sentiment envahissant de tristesse ou de dépression.
- 5
- 6 Tristesse, désespoir ou découragement permanents ou sans fluctuation.

3) Tension intérieure

Correspond aux sentiments de malaise mal défini, d'irritabilité, d'agitation intérieure, de tension nerveuse allant jusqu'à la panique, l'effroi ou l'angoisse. Coter selon l'intensité, la fréquence, la durée, le degré de réassurance nécessaire.

- 0 Calme. Tension intérieure seulement passagère.
- 1
- 2 Sentiments occasionnels d'irritabilité et de malaise mal défini.
- 3
- 4 Sentiments continus de tension intérieure ou panique intermittente que le malade ne peut maîtriser qu'avec difficulté.
- 5
- 6 Effroi ou angoisse sans relâche. Panique envahissante.

4) Réduction du sommeil

Correspond à une réduction de la durée ou de la profondeur du sommeil par comparaison avec le sommeil du patient lorsqu'il n'est pas malade.

- 0 Dort comme d'habitude.
- 1
- 2 Légère difficulté à s'endormir ou sommeil légèrement réduit. Léger ou agité.
- 3
- 4 Sommeil réduit ou interrompu au moins deux heures.
- 5
- 6 Moins de deux ou trois heures de sommeil.

Références

- Adler, L. E., Freedman, R., Ross, R. G., Olincy, A., & Waldo, M. C. (1999). Elementary phenotypes in the neurobiological and genetic study of schizophrenia. *Biol Psychiatry* **46**, 8-18.
- Alaghband-Rad, J., Kumra, S., Lenane, M. C., Jacobsen, L. K., Brown, A. S., Susser, E., & Rapoport, J. L. (1998). Early-onset schizophrenia: mental retardation in siblings. *J.Am.Acad.Child Adolesc.Psychiatry* **37**, 137.
- Alaghband-Rad, J., McKenna, K., Gordon, C. T., Albus, K. E., Hamburger, S. D., Rumsey, J. M., Frazier, J. A., Lenane, M. C., & Rapoport, J. L. (1995). Childhood-onset schizophrenia: the severity of premorbid course. *J.Am.Acad.Child Adolesc.Psychiatry* **34**, 1273.
- Albus, M., Ackenheil, M., Engel, R. R., & Muller, F. (1982). Situational reactivity of autonomic functions in schizophrenic patients. *Psych. Res.* **6**, 361-70.
- Allen, G., & Courchesne, E. (2001). Attention function and dysfunction in autism. *Front Biosci* **6**, D105-19.
- Althaus, M., Mulder, L. J., Mulder, G., Aarnoudse, C. C., & Minderaa, R. B. (1999). Cardiac adaptivity to attention-demanding tasks in children with a pervasive developmental disorder not otherwise specified (PDD-NOS). *Biol Psychiatry* **46**, 799-809.
- American Academy of Child and Adolescent Psychiatry. (2000). AACAP official action. Summary of the practice parameters for the assessment and treatment of children and adolescents with schizophrenia. *J.Am.Acad.Child Adolesc.Psychiatry* **39**, 1580-2.
- American Psychiatric, A. (1995). Current concepts in schizophrenia: international symposia report new standards for assessment and treatment. Part I: Pathophysiology research prompts assessment updates. *J.Clin.Psychiatry* **56**, 214.
- American Psychiatric, A. (2000). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders DSM-IV-TR (Text Revision)*. Whashington, DC: American Psychiatric Association; 4th edition (June, 2000).
- Andreasen, N. C. (1981). *Scale for the assesment of positive symptoms (SAPS)*. Iowa City: University of Iowa Press (french translation by Lecrubier Y. and Boyer P.).
- Andreasen, N. C. (1983). *Scale for the assesment of negative symptoms (SANS)*. Iowa City: University of Iowa Press (french translation by Lecrubier Y. and Boyer P.).
- Andreasen, N. C. (1997). The evolving concept of schizophrenia: from Kraepelin to the present and future. *Schizophr.Res.* **19;28**, 105.
- Andreasen, N. C. (1999). A unitary model of schizophrenia: Bleuler's "fragmented phrene" as schizencephaly. *Arch.Gen.Psychiatry* **56**, 781.
- Anthony, E. J., Chiland, C., & Koupernik, C. (1978). *L'enfant vulnérable*. Paris: Presses Universitaires de France.
- Apter, J. T. (1981). The "silent" acute abdomen in schizophrenia. *Journal of the Medical Society of New Jersey* **78**, 679.
- Baghdadli, A., Gonnier, V., & Aussilloux, C. (2002). [Review of psychopharmacological treatments in adolescents and adults with autistic disorders]. *Encephale* **28**, 248-54.
- Ballenger, J. C., Post, R. M., Sternberg, D. E., Van Kammen, D. P., Cowdry, R. W., & Goodwin, F. K. (1979). Headaches after lumbar puncture and insensitivity. *N.Engl.J.Med.* **301**, 110.
- Baranek, G. T., & Berkson, G. (1994). Tactile defensiveness in children with developmental disabilities: responsiveness and habituation. *J Autism Dev Disord* **24**, 457-71.
- Bassett, J. R., Marshall, P. M., & Spillane, R. (1987). The physiological measurement of acute stress (public speaking) in bank employees. *Int J Psychophysiol* **5**, 265-73.
- Baum, A., & Grundberg, N. (1995). *Measuring stress: A guide for health and social scientists*. New York: Oxford University Press.
- Bemporad, J. R., Ratey, J. J., & O'Driscoll, G. (1987). Autism and emotion: an ethological theory. *Am J Orthopsychiatry* **57**, 477-84.
- Bender, L., & Schilder, P. (1930). Unconditioned and conditioned reactions to pain in schizophrenia. *Am.J.Psychiatry* **10**, 365.
- Bickerstaff, L. K., Harris, S. C., Leggett, R. S., & Cheah, K. C. (1988). Pain insensitivity in schizophrenic patients. A surgical dilemma. *Arch.Surg.* **123**, 49.
- Bleuler, E. (1964). *Demence précoce ou le groupe des schizophrénies*. Paris: Centre d'Etude Psychiatrique, trad. fr. Ey H. (1926).
- Bleuler, E., & Dover, P. (1911). *Textbook of Psychiatry (trans. Brill H.A., 1951)*. New York.
- Blumensohn, R., Ringler, D., & Eli, I. (2002). Pain perception in patients with schizophrenia. *J.Nerv.Ment.Dis.* **190**, 481.

- Bonnot, O., Anderson, G. M., Cohen, D., Willer, J. C., & Tordjman, S. (2007). Are Patients with Schizophrenia Insensitive to Pain? A Reconsideration of the Question. *Clin J Pain, In press*.
- Bonnot, O., & Mazet, P. (2006). Vulnérabilité aux Schizophrénie. Revue de la littérature. *Neuropsychiatrie de l'Enfance et de l'Adolescence*.
- Bonnot, O., Tanguy, M. L., Consoli, A., Cornic, F., Graindorge, C., Laurent, C., Tordjman, S., & Cohen, D. (2007). Does catatonia influence the phenomenology of childhood onset schizophrenia outside motor symptoms? *Psychiatry Research, In press*.
- Bootle, D. J., Adcock, J. J., & Ramage, A. G. (1998). The role of central 5-HT receptors in the bronchoconstriction evoked by inhaled capsaicin in anaesthetised guinea-pigs. *Neuropharmacology* **37**, 243-50.
- Braff, D. L., Swerdlow, N. R., & Geyer, M. A. (1999). Symptom correlates of prepulse inhibition deficits in male schizophrenic patients. *Am J Psychiatry* **156**, 596-602.
- Brambilla, F., Facchinetti, F., Petraglia, F., Vanzulli, L., & Genazzani, A. R. (1984). Secretion pattern of endogenous opioids in chronic schizophrenia. *Am.J.Psychiatry* **141**, 1183-21.
- Brambilla, F., Facchinetti, F., Petraglia, F., Venzulli, L., & Genazzani, A. R. (1984). Endocrine aspects of child psychoses. *American Journal of Psychiatry* **141**, 1183.
- Breier, A. (1989). A.E. Bennett award paper. Experimental approaches to human stress research: assessment of neurobiological mechanisms of stress in volunteers and psychiatric patients. *Biol.Psychiatry* **26**, 438.
- Breier, A., & Buchanan, R. W. (1992). The effects of metabolic stress on plasma progesterone in healthy volunteers and schizophrenic patients. *Life Sci* **51**, 1527-34.
- Breier, A., Wolkowitz, O. M., Rapaport, M., Paul, S. M., & Pickar, D. (1988). Metabolic stress effects in normal volunteers and schizophrenic patients. *Psychopharmacol.Bull.* **24**, 431-3.
- Brenner, H. D., Boker, W., Muller, J., Spichtig, L., & Wurgler, S. (1987). On autoprotective efforts of schizophrenics, neurotics and controls. *Acta Psychiatr.Scand.* **75**, 405.
- Brown, A. S., Cohen, P., Harkavy-Friedman, J., Babulas, V., Malaspina, D., Gorman, J. M., & Susser, E. S. (2001). A.E. Bennett Research Award. Prenatal rubella, premorbid abnormalities, and adult schizophrenia. *Biol.Psychiatry* **49**, 473.
- Brown, A. S., Susser, E. S., Butler, P. D., Richardson, A. R., Kaufmann, C. A., & Gorman, J. M. (1996). Neurobiological plausibility of prenatal nutritional deprivation as a risk factor for schizophrenia. *J.Nerv.Ment.Dis.* **184**, 71.
- Brown, G. W., & Birley, J. L. (1968). Crises and life changes and the onset of schizophrenia. *J Health Soc Behav* **9**, 203-14.
- Brun, P., Nadel, J., & Mattlinger, M. J. (1998). L'hypothèse émotionnell dans l'autisme. *Psychologie Française* **43**, 147-56.
- Buchsbaum, M. S., DeLisi, L. E., Holcomb, H. H., Cappelletti, J., King, A. C., Johnson, J., Hazlett, E., Dowling-Zimmerman, S., Post, R. M., & Morihisa, J. (1984). Anteroposterior gradients in cerebral glucose use in schizophrenia and affective disorders. *Arch.Gen.Psychiatry* **41**, 1159.
- Buitelaar, J. K., Van der, G. R., Klin, A., & Volkmar, F. (1999). Exploring the boundaries of pervasive developmental disorder not otherwise specified: analyses of data from the DSM-IV Autistic Disorder Field Trial. *J.Autism Dev.Disord.* **29**, 33.
- Byrne, M., Clafferty, B. A., Cosway, R., Grant, E., Hodges, A., Whalley, H. C., Lawrie, S. M., Owens, D. G., & Johnstone, E. C. (2003). Neuropsychology, genetic liability, and psychotic symptoms in those at high risk of schizophrenia. *J.Abnorm.Psychol.* **112**, 38.
- Byrne, M., Hodges, A., Grant, E., Owens, D. C., & Johnstone, E. C. (1999). Neuropsychological assessment of young people at high genetic risk for developing schizophrenia compared with controls: preliminary findings of the Edinburgh High Risk Study (EHRS). *Psychol.Med.* **29**, 1161.
- Calkins, M. E., & Iacono, W. G. (2000). Eye movement dysfunction in schizophrenia: a heritable characteristic for enhancing phenotype definition. *Am J Med Genet* **97**, 72-6.
- Cannon, T. D., Bearden, C. E., Hollister, J. M., Rosso, I. M., Sanchez, L. E., & Hadley, T. (2000). Childhood cognitive functioning in schizophrenia patients and their unaffected siblings: a prospective cohort study. *Schizophr.Bull.* **26**, 379-93.
- Cannon, T. D., Mednick, S. A., Parnas, J., Schulsinger, F., Praestholm, J., & Vestergaard, A. (1993). Developmental brain abnormalities in the offspring of schizophrenic mothers. I. Contributions of genetic and perinatal factors. *Arch.Gen.Psychiatry* **50**, 551.
- Cannon, T. D., Zorrilla, L. E., Shtasel, D., Gur, R. E., Gur, R. C., Marco, E. J., Moberg, P., & Price, R. A. (1994). Neuropsychological functioning in siblings discordant for schizophrenia and healthy volunteers. *Arch.Gen.Psychiatry* **51**, 651.
- Cantor, S., Evans, J., Pearce, J., & Pezzot-Pearce, T. (1982). Childhood schizophrenia: present but not accounted for. *Am.J.Psychiatry* **139**, 758.

- Capaday, C., Lavoie, B. A., Barbeau, H., Schneider, C., & Bonnard, M. (1999). Studies on the corticospinal control of human walking. I. Responses to focal transcranial magnetic stimulation of the motor cortex. *J.Neurophysiol.* **81**, 129.
- Capps, L., Kasari, C., Yirmiya, N., & Sigman, M. (1993). Parental perception of emotional expressiveness in children with autism. *J Consult Clin Psychol* **61**, 475-84.
- Carlsson, A., & Lindqvist, M. (1963). Effect of chlorpromazine or haloperidol on formation of 3methoxytyramine and normetanephrine in mouse brain. *Acta Pharmacol.Toxicol.(Copenh)* **20**, 140.
- Caspi, A., Moffitt, T. E., Cannon, M., McClay, J., Murray, R., Harrington, H., Taylor, A., Arseneault, L., Williams, B., Braithwaite, A., Poulton, R., & Craig, I. W. (2005). Moderation of the effect of adolescent-onset cannabis use on adult psychosis by a functional polymorphism in the catechol-O-methyltransferase gene: longitudinal evidence of a gene X environment interaction. *Biol.Psychiatry* **57**, 1117.
- Cedro, A., Kokoszka, A., Popiel, A., & Narkiewicz-Jodko, W. (2001). Alexithymia in schizophrenia: an exploratory study. *Psychol Rep* **89**, 95-8.
- Censits, D. M., Ragland, J. D., Gur, R. C., & Gur, R. E. (1997). Neuropsychological evidence supporting a neurodevelopmental model of schizophrenia: a longitudinal study. *Schizophr.Res.* **24**, 289.
- Ceskova, E., Kasperek, T., Zourkova, A., & Prikryl, R. (2006). Dexamethasone suppression test in first-episode schizophrenia. *Neuro Endocrinol Lett* **27**, 433-7.
- Chamberlain, R. S., & Herman, B. H. (1990). A novel biochemical model linking dysfunctions in brain melatonin, proopiomelanocortin peptides, and serotonin in autism. *Biol Psychiatry* **28**, 773-93.
- Chanson, P., & Young, J. (2006). *Traité d'endocrinologie*. Paris: Flammarion Médecine Sciences.
- Chaturvedi, S. K. (1987). Family morbidity in chronic pain patients. *Pain* **30**, 159-68.
- Ciampi, L. (1980). Catamnestic long-term study on the course of life and aging of schizophrenics. *Schizophr.Bull.* **6**, 606.
- Ciampi, L. (1980). The natural history of schizophrenia in the long term. *Br.J.Psychiatry* **136**, 413.
- Ciampi, L. (1988). Learning from outcome studies. Toward a comprehensive biological- psychosocial understanding of schizophrenia. *Schizophr.Res.* **1**, 373.
- Ciampi, L. (1989). The dynamics of complex biological psychosocial systems. Four fundamental psychobiological mediators in the long-term evolution of schizophrenia. *Br J Psychiatry Suppl*, 15-21.
- Ciampi, L., & Muller, C. (1976). [Lifestyle and age of schizophrenics. A catamnestic long-term study into old age]. *Monogr Gesamtgeb.Psychiatr.Psychiatry Ser.* **12**, 1.
- Clark, W. C. (1974). Pain sensitivity and the report of pain: an introduction to sensory decision theory. *Anesthesiology* **40**, 272.
- Clark, W. C., & Mehl, L. (1971). Thermal pain: a sensory decision theory analysis of the effect of age and sex on d', various response criteria, and 50% pain threshold. *Journal of Abnormal Psychology* **78**, 202.
- Clarke, D. J., Littlejohns, C. S., Corbett, J. A., & Joseph, S. (1989). Pervasive developmental disorders and psychoses in adult life. *Br.J.Psychiatry* **155**, 692.
- Cohen, J. D., Barch, D. M., Carter, C., & Servan-Schreiber, D. (1999). Context-processing deficits in schizophrenia: converging evidence from three theoretically motivated cognitive tasks. *J Abnorm Psychol* **108**, 120-33.
- Collins, L. W., & Stone, L. A. (1966). Pain, sensitivity, age, and activity level in chronic schizophrenics and in normal. *British Journal of Psychiatry* **112**, 33.
- Corcoran, C., Walker, E., Huot, R., Mittal, V., Tessner, K., Kestler, L., & Malaspina, D. (2003). The stress cascade and schizophrenia: etiology and onset. *Schizophr Bull* **29**, 671-92.
- Cornblatt, B., Obuchowski, M., Roberts, S., Pollack, S., & Erlenmeyer-Kimling, L. (1999). Cognitive and behavioral precursors of schizophrenia. *Dev.Psychopathol.* **11**, 487.
- Cornblatt, B. A., & Malhotra, A. K. (2001). Impaired attention as an endophenotype for molecular genetic studies of schizophrenia. *Am.J.Med.Genet.* **105**, 11.
- Corrigan, P. W. (1997). The social perceptual deficits of schizophrenia. *Psychiatry* **60**, 309-26.
- Crawford, T. J., Haeger, B., Kennard, C., Reveley, M. A., & Henderson, L. (1995). Saccadic abnormalities in psychotic patients. II. The role of neuroleptic treatment. *Psychol Med* **25**, 473-83.
- Creese, I., Burt, D. R., & Snyder, S. H. (1976). Dopamine receptor binding predicts clinical and pharmacological potencies of antischizophrenic drugs. *Science* **192**, 481.
- Crow, T. J. (1997). Influenza and schizophrenia. *Br.J.Psychiatry* **170**, 578.
- Crow, T. J. (1998). From Kraepelin to Kretschmer leavened by Schneider: the transition from categories of psychosis to dimensions of variation intrinsic to homo sapiens. *Arch.Gen.Psychiatry* **55**, 502.
- Crow, T. J. (1998). Nuclear schizophrenic symptoms as a window on the relationship between thought and speech. *Br.J.Psychiatry* **173**, 303.
- Crow, T. J. (2006). Speciation and schizophrenia: literature anticipates science. *Lancet* **367**, 727.

- Currie, J., Joyce, S., Maruff, P., Ramsden, B., McArthur-Jackson, C., & Malone, V. (1993). Selective impairment of express saccade generation in patients with schizophrenia. *Exp Brain Res* **97**, 343-8.
- Dauner, I., & Martin, M. (1978). [Autism Asperger of early schizophrenia (author's transl)]. *Pediatr.Padol.* **13**, 31.
- Davidson, M., Reichenberg, A., Rabinowitz, J., Weiser, M., Kaplan, Z., & Mark, M. (1999). Behavioral and intellectual markers for schizophrenia in apparently healthy male adolescents. *Am.J.Psychiatry* **156**, 1328.
- Davis, G. C., Buchsbaum, M. S., & Bunney, W. E., Jr. (1979). Analgesia to painful stimuli in affective illness. *Am.J.Psychiatry* **136**, 1148.
- de Long, G. R. (1978). A neuropsychologic interpretation of infantile autism. In M. Rutter, & E. Schopler (Eds.), *Autism: A reappraisal of concepts and treatment*. New York: Plenum Press.
- Delaplaine, R., & Ifabumuyi, O. I. (1978). Significance of pain in psychiatric hospital patients. *Pain* **4**, 366.
- DeLisi, L. E. (2001). Speech disorder in schizophrenia: review of the literature and exploration of its relation to the uniquely human capacity for language. *Schizophr.Bull.* **27**, 481.
- Duncan, G. E., Zorn, S., & Lieberman, J. A. (1999). Mechanisms of typical and atypical antipsychotic drug action in relation to dopamine and NMDA receptor hypofunction hypotheses of schizophrenia. *Mol.Psychiatry* **4**, 418.
- Dworkin, R. H. (1994). Pain insensitivity in schizophrenia: a neglected phenomenon and its applications. *Schizophr.Bull.* **20**, 235-48.
- Dworkin, R. H., Clark, W. C., Lipsitz, J. D., Amador, X. F., Kaufman, C. A., Opler, L. A., White, S. R., & Gorman, J. M. (1993). Affective deficit and pain insensitivity in schizophrenia. *Motivation and Emotion*, 247.
- Dworkin, R. H., Cornblatt, B. A., Friedmann, R., Kaplansky, L. M., Lewis, J. A., Rinaldi, A., Shilliday, C., & Erlenmeyer-Kimling, L. (1993). Childhood precursors of affective vs. social deficits in adolescents at risk for schizophrenia. *Schizophr.Bull.* **19**, 563.
- Earle, A., & Earle, B. V. (1955). The blood pressure response to pain and emotion in schizophrenia. *J.Nerv.Ment.Dis.* **121**, 132-9.
- Eberhard, J., Riley, F., & Levander, S. (2003). Premorbid IQ and schizophrenia. Increasing cognitive reduction by episodes. *Eur.Arch.Psychiatry Clin.Neurosci.* **253**, 84.
- Elman, I., Adler, C. M., Malhotra, A. K., Bir, C., Pickar, D., & Breier, A. (1998). Effect of acute metabolic stress on pituitary-adrenal axis activation in patients with schizophrenia. *Am.J.Psychiatry* **155**, 979.
- Erlenmeyer-Kimling, L., Rock, D., Roberts, S. A., Janal, M., Kestenbaum, C., Cornblatt, B., Adamo, U. H., & Gottesman, I. I. (2000). Attention, memory, and motor skills as childhood predictors of schizophrenia-related psychoses: the New York High-Risk Project. *Am.J.Psychiatry* **157**, 1416.
- Faraone, S. V., Green, A. I., Seidman, L. J., & Tsuang, M. T. (2001). "Schizotaxia": clinical implications and new directions for research. *Schizophr.Bull.* **27**, 1.
- Fishbain, D. A. (1982). Pain insensitivity in psychosis. *Ann.Emerg.Med.* **11**, 630.
- Fishbain, D. A., Goldberg, M., Meagher, B. R., Steele, R., & Rosomoff, H. (1986). Male and female chronic pain patients categorized by DSM-III psychiatric diagnostic criteria. *Pain* **26**, 181.
- Fombonne, E. (2005). Epidemiology of autistic disorder and other pervasive developmental disorders. *J Clin Psychiatry* **66 Suppl 10**, 3-8.
- Frazier, J. A., Alaghband-Rad, J., Jacobsen, L., Lenane, M. C., Hamburger, S., Albus, K., Smith, A., McKenna, K., & Rapoport, J. L. (1997). Pubertal development and onset of psychosis in childhood onset schizophrenia. *Psychiatry Res.* **70**, 1.
- French, D. J., France, C. R., France, J. L., & Arnott, L. F. (2005). The influence of acute anxiety on assessment of nociceptive flexion reflex thresholds in healthy young adults. *Pain* **114**, 358.
- Garretson, H. B., Fein, D., & Waterhouse, L. (1990). Sustained attention in children with autism. *J Autism Dev Disord* **20**, 101-14.
- Gautier, H. (1972). Respiratory and heart rate responses to auditory stimulations. *Physiol Behav* **8**, 327-32.
- Geschwind, N. (1977). Insensitivity to pain in psychotic patients [Letter]. *N.Engl.J.Med.* **296**, 1480.
- Gil-Ad, I., Dickerman, Z., Amdursky, S., & Laron, Z. (1986). Diurnal rhythm of plasma beta endorphin, cortisol and growth hormone in schizophrenics as compared to control subjects. *Psychopharmacology (Berl)* **88**, 496-9.
- Gillberg, C., Terenius, L., & Lonnerholm, G. (1985). Endorphin activity in childhood psychosis. Spinal fluid levels in 24 cases. *Arch Gen Psychiatry* **42**, 780-3.
- Gilvarry, C., Takei, N., Russell, A., Rushe, T., Hemsley, D., & Murray, R. M. (2000). Premorbid IQ in patients with functional psychosis and their first-degree relatives. *Schizophr.Res.* **41**, 417.
- Gittleson, N. L. (1961). Psychiatric headache. A clinical study. *J.Ment.Sci.* **107**, 403.
- Gold, S. N., Arndt, S., Nopoulos, P., O'Leary, D. S., & Andreasen, N. C. (1999). Longitudinal study of cognitive function in first episode and recent onset of schizophrenia. *Am.J.Psychiatry*, 1342.

- Goldfarb, W. (1958). Pain reaction in a group of institutionalized schizophrenic children. *Am.J.Orthopsychiatry*, 777.
- Gordon, C. T., Frazier, J. A., McKenna, K., Giedd, J., Zametkin, A., Zahn, T., Hommer, D., Hong, W., Kaysen, D., & Albus, K. E. (1994). Childhood-onset schizophrenia: an NIMH study in progress. *Schizophr.Bull.* 20, 697.
- Gordon, E. (2001). Integrative psychophysiology. *Int.J.Psychophysiol.* 42, 95.
- Gottesman, II, & Gould, T. D. (2003). The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. *Am J Psychiatry* 160, 636-45.
- Gottesman, I. I. (1997). Twins: en route to QTLs for cognition. *Science* 276, 1522.
- Gourion, D., Goldberger, C., Olie, J. P., Loo, H., & Krebs, M. O. (2004). Neurological and morphological anomalies and the genetic liability to schizophrenia: a composite phenotype. *Schizophr.Res.* 67, 23.
- Graveling, R. A., & Brooke, J. D. (1978). Hormonal and cardiac response of autistic children to changes in environmental stimulation. *J Autism Child Schizophr* 8, 441-55.
- Gray, N. S., Pilowsky, L. S., Gray, J. A., & Kerwin, R. W. (1995). Latent inhibition in drug naive schizophrenics: relationship to duration of illness and dopamine D2 binding using SPET. *Schizophr Res* 17, 95-107.
- Grillner, S., Deliagina, T., Ekeberg, O., el Manira, A., Hill, R. H., Lansner, A., Orlovsky, G. N., & Wallen, P. (1995). Neural networks that co-ordinate locomotion and body orientation in lamprey. *Trends Neurosci.* 18, 270.
- Guieu, R., Samuelian, J. C., & Coulouvrat, H. (1994). Objective evaluation of pain perception in patients with schizophrenia. *Br.J.Psychiatry* 164, 253-5.
- Gunduz-Bruce, H., Szeszko, P. R., Gueorguieva, R., Ashtari, M., Robinson, D. G., Kane, J. M., & Bilder, R. M. (2007). Cortisol levels in relation to hippocampal sub-regions in subjects with first episode schizophrenia. *Schizophr Res* 94, 281-7.
- Guy, Y., Clearly, P. A., Close, J. H., & Conners, C. K. (1976). *ECDEU Assessment manual for psychopharmacology*. Washington, DC: DHEW publication (ADM) 76-338, US Department of Health, Education, and Welfare.
- Haag, G., Tordjman, S., Duprat, A., Jardin, F., Maufras du Chatellier, A., Tricaud, J., & Urwand, S. (1995). grille de repérage clinique des étapes évolutives de l'autisme infantile traité. *La Psychiatrie de L'enfant xxxviii*, 495-527.
- Hall, K. R. L., & Stride, E. (1954). The varying response to pain in psychiatric disorders: A study in abnormal psychology. *British Journal of Abnormal Psychology* 27, 48.
- Ham, B. J., Lee, M. S., Lee, Y. M., Kim, M. K., Choi, M. J., Oh, K. S., Jung, H. Y., Lyoo, I. K., & Choi, I. G. (2005). Association between the catechol O-methyltransferase Val108/158Met polymorphism and alexithymia. *Neuropsychobiology* 52, 151-4.
- Hans, S. L., Marcus, J., Nuechterlein, K. H., Asarnow, R. F., Styr, B., & Auerbach, J. G. (1999). Neurobehavioral deficits at adolescence in children at risk for schizophrenia: The Jerusalem Infant Development Study. *Arch.Gen.Psychiatry* 56, 741.
- Harvey, P. D., White, L., Parrella, M., Putnam, K. M., Kincaid, M. M., Powchik, P., Mohs, R. C., & Davidson, M. (1995). The longitudinal stability of cognitive impairment in schizophrenia. Mini-mental state scores at one- and two-year follow-ups in geriatric in-patients. *Br.J.Psychiatry* 166, 630.
- Heydebrand, G., Weiser, M., Rabinowitz, J., Hoff, A. L., DeLisi, L. E., & Csernansky, J. G. (2003). Correlates of cognitive deficits in first episode schizophrenia. *Schizophr.Res.*, 456.
- Hill, E., Berthoz, S., & Frith, U. (2004). Brief report: cognitive processing of own emotions in individuals with autistic spectrum disorder and in their relatives. *J Autism Dev Disord* 34, 229-35.
- Hill, E. L. (2004). Executive dysfunction in autism. *Trends Cogn Sci* 8, 26-32.
- Hill, S. D., Wagner, E. A., Shedlarski, J. G., Jr., & Sears, S. P. (1977). Diurnal cortisol and temperature variation of normal and autistic children. *Dev Psychobiol* 10, 579-83.
- Hobson, R. P. (1986). The autistic child's appraisal of expressions of emotion. *J Child Psychol Psychiatry* 27, 321-42.
- Hobson, R. P. (1986). The autistic child's appraisal of expressions of emotion: a further study. *J Child Psychol Psychiatry* 27, 671-80.
- Hodges, A., Byrne, M., Grant, E., & Johnstone, E. (1999). People at risk of schizophrenia. Sample characteristics of the first 100 cases in the Edinburgh High-Risk Study. *Br.J.Psychiatry* 174:547-53., 547.
- Hooley, J. M., & Delgado, M. L. (2001). Pain insensitivity in the relatives of schizophrenia patients. *Schizophr.Res.* 47, 265-73.
- Hoshino, Y., Ohno, Y., Murata, S., Yokoyama, F., Kaneko, M., & Kumashiro, H. (1984). Dexamethasone suppression test in autistic children. *Folia Psychiatr.Neurol.Jpn.* 38, 445-9.

- Hoshino, Y., Yokoyama, F., Watanabe, M., Murata, S., Kaneko, M., & Kumashiro, H. (1987). The diurnal variation and response to dexamethasone suppression test of saliva cortisol level in autistic children. *Jpn J Psychiatry Neurol* **41**, 227-35.
- Hultman, C. M., Sparen, P., Takei, N., Murray, R. M., & Cnattingius, S. (1999). Prenatal and perinatal risk factors for schizophrenia, affective psychosis, and reactive psychosis of early onset: case-control study. *Bmj* **318**, 421-6.
- Hussard, A. E. (1965). Coronary heart disease in chronic schizophrenic patients: A clinicopathologic study. *Circulation* **31**, 919.
- Hussard, A. E. (1966). Leading causes of death in institutionalized chronic schizophrenic patients: A study of 1,275 autopsy protocols. *Journal of Nervous and Mental Disease* **142**, 45.
- Hutton, S. B., Crawford, T. J., Puri, B. K., Duncan, L. J., Chapman, M., Kennard, C., Barnes, T. R., & Joyce, E. M. (1998). Smooth pursuit and saccadic abnormalities in first-episode schizophrenia. *Psychol Med* **28**, 685-92.
- Jacobsen, L. K., Giedd, J. N., Vaituzis, A. C., Hamburger, S. D., Rajapakse, J. C., Frazier, J. A., Kaysen, D., Lenane, M. C., McKenna, K., Gordon, C. T., & Rapoport, J. L. (1996). Temporal lobe morphology in childhood-onset schizophrenia. *Am.J.Psychiatry* **153**, 355.
- Jacobsen, L. K., & Rapoport, J. L. (1998). Research update: childhood-onset schizophrenia: implications of clinical and neurobiological research. *J.Child Psychol.Psychiatry* **39**, 101.
- Jakubaschk, J., & Boker, W. (1991). [Disorders of pain perception in schizophrenia]. *Schweiz.Arch.Neurol.Psychiatr.* **142**, 55-76.
- Jankowska, E., Slawinska, U., & Hammar, I. (2002). Differential presynaptic inhibition of actions of group II afferents in di- and polysynaptic pathways to feline motoneurons. *J.Physiol* **542**, 287.
- Jansen, L. M., Gispen-De Wied, C. C., Gademan, P. J., De Jonge, R. C., van der Linden, J. A., & Kahn, R. S. (1998). Blunted cortisol response to a psychosocial stressor in schizophrenia. *Schizophr.Res.* **33**, 87-94.
- Jansen, L. M., Gispen-De Wied, C. C., Jansen, M. A., van der Gaag, R. J., Matthys, W., & van Engeland, H. (1999). Pituitary-adrenal reactivity in a child psychiatric population: salivary cortisol response to stressors. *Eur.Neuropsychopharmacol.* **9**, 67-75.
- Jansen, L. M., Gispen-De Wied, C. C., & Kahn, R. S. (2000). Selective impairments in the stress response in schizophrenic patients. *Psychopharmacology (Berl)* **149**, 319.
- Jansen, L. M., Gispen-De Wied, C. C., & Kahn, R. S. (2000). Selective impairments in the stress response in schizophrenic patients. *Psychopharmacology (Berl)* **149**, 319-25.
- Jansen, L. M., Gispen-De Wied, C. C., van der Gaag, R. J., ten Hove, F., Willemsen-Swinkels, S. W., Harteveld, E., & van Engeland, H. (2000). Unresponsiveness to psychosocial stress in a subgroup of autistic-like children, multiple complex developmental disorder. *Psychoneuroendocrinology* **25**, 753-64.
- Jansen, L. M., Gispen-de Wied, C. C., van der Gaag, R. J., & van Engeland, H. (2003). Differentiation between autism and multiple complex developmental disorder in response to psychosocial stress. *Neuropsychopharmacology* **28**, 582-90.
- Jensen, J. B., Realmuto, G. M., & Garfinkel, B. D. (1985). The dexamethasone suppression test in infantile autism. *J Am Acad Child Psychiatry* **24**, 263-5.
- Jentsch, J. D., Redmond, D. E., Jr., Elsworth, J. D., Taylor, J. R., Youngren, K. D., & Roth, R. H. (1997). Enduring cognitive deficits and cortical dopamine dysfunction in monkeys after long-term administration of phencyclidine. *Science* **277**, 953.
- Jentsch, J. D., Taylor, J. R., Elsworth, J. D., Redmond, D. E., Jr., & Roth, R. H. (1999). Altered frontal cortical dopaminergic transmission in monkeys after subchronic phencyclidine exposure: involvement in frontostriatal cognitive deficits. *Neuroscience* **90**, 823.
- Jenuwein, T., & Allis, C. D. (2001). Translating the histone code. *Science* **293**, 1074.
- Johnson-Selfridge, M., & Zalewski, C. (2001). Moderator variables of executive functioning in schizophrenia: meta-analytic findings. *Schizophr.Bull.* **27**, 305.
- Johnstone, E. C., Cosway, R., & Lawrie, S. M. (2002). Distinguishing characteristics of subjects with good and poor early outcome in the Edinburgh High-Risk Study. *Br.J.Psychiatry Suppl* **43:s26-9.**, s26.
- Jones, P., Rodgers, B., Murray, R., & Marmot, M. (1994). Child development risk factors for adult schizophrenia in the British 1946 birth cohort. *Lancet* **344**, 1398.
- Kane, E. M., Nutter, R. W., & Weckowicz, T. E. (1971). Response to cutaneous pain in mental hospital patients. *Journal of Abnormal Psychology* **7**, 305.
- Kaneda, Y., Fujii, A., & Ohmori, T. (2002). The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in chronic schizophrenic patients long-term treated with neuroleptics. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* **26**, 935-8.
- Kanner, L. (1943). Autistic disturbances of affective contact. *Nervous Child* **2**, 217-50.
- Kathol, R. G., Gehris, T. L., Carroll, B. T., Samuelson, S. D., Pitts, A. F., Meller, W. H., & Carter, J. L. (1992). Blunted ACTH response to hypoglycemic stress in depressed patients but not in patients with schizophrenia. *J.Psychiatr.Res.* **26**, 103-16.

- Katz, E., Kluger, Y., Rabinovici, R., Stein, D., & Gimmon, Z. (1990). Acute surgical abdominal disease in chronic schizophrenic patients: a unique clinical problem. *Isr.J.Med.Sci.* **26**, 275.
- Kemali, D., Maj, M., Ariano, M. G., Arena, F., & Lovero, N. (1985). 24-hours plasma levels of prolactin, cortisol, growth hormone and catecholamines in schizophrenic patients. *Neuropsychobiology* **14**, 109.
- Kirschbaum, C., & Hellhammer, D. H. (1994). Salivary cortisol in psychoneuroendocrine research: recent developments and applications. *Neuropsychobiology* **19**, 313.
- Koide, R., Iizuka, S., Fujihara, K., & Morita, N. (2002). Body image, symptoms and insight in chronic schizophrenia. *Psychiatry Clin.Neurosci.* **56**, 9-15.
- Kolvin, I. (1971). Studies in the childhood psychoses. I. Diagnostic criteria and classification. *Br.J.Psychiatry* **118**, 381.
- Kolvin, I., Garside, R. F., & Kidd, J. S. (1971). Studies in the childhood psychoses. IV. Parental personality and attitude and childhood psychoses. *Br.J.Psychiatry* **118**, 403.
- Kolvin, I., Humphrey, M., & McNay, A. (1971). Studies in the childhood psychoses. VI. Cognitive factors in childhood psychoses. *Br.J.Psychiatry* **118**, 415.
- Kolvin, I., Ounsted, C., Humphrey, M., & McNay, A. (1971). Studies in the childhood psychoses. II. The phenomenology of childhood psychoses. *Br.J.Psychiatry* **118**, 385.
- Kolvin, I., Ounsted, C., Richardson, L. M., & Garside, R. F. (1971). Studies in the childhood psychoses. 3. The family and social background in childhood psychoses. *Br.J.Psychiatry* **118**, 396.
- Kolvin, I., Ounsted, C., & Roth, M. (1971). Studies in the childhood psychoses. V. Cerebral dysfunction and childhood psychoses. *Br.J.Psychiatry* **118**, 407.
- Konstantareas, M. M., & Hewitt, T. (2001). Autistic disorder and schizophrenia: diagnostic overlaps. *J.Autism Dev.Disord.* **31**, 19.
- Kraepelin, E. (1907). *Introduction à la clinique psychiatrique*. Paris: Vigot, trad. fr. Devaux A, Merken P.
- Krasil'nikov, G. T. (1991). [Autistic syndrome in schizophrenia]. *Zh.Nevropatol.Psikhiatr.Im S.S.Korsakova* **91**, 87.
- Kremen, W. S., Buka, S. L., Seidman, L. J., Goldstein, J. M., Koren, D., & Tsuang, M. T. (1998). IQ decline during childhood and adult psychotic symptoms in a community sample: a 19-year longitudinal study. *Am.J.Psychiatry* **155**, 672.
- Kruegers, H. J., Goltstein, P. M., van der Linden, S., & Joels, M. (2006). Blockade of glucocorticoid receptors rapidly restores hippocampal CA1 synaptic plasticity after exposure to chronic stress. *Eur J Neurosci* **23**, 3051-5.
- Kudoh, A., Ishihara, H., & Matsuki, A. (2000). Current perception thresholds and postoperative pain in schizophrenic patients. *Reg Anesth.Pain Med.* **25**, 475.
- Kuritzky, A., Mazeh, D., & Levi, A. (1999). Headache in schizophrenic patients: a controlled. *Cephalalgia* **19**, 725.
- Lagoguey, M., Dray, F., Chauffournier, J. M., & Reinberg, A. (1973). Circadian and circannual rhythms of urine testosterone and epitestosterone glucuronides in healthy adult men. *Int J Chronobiol* **1**, 91-3.
- Lammers, C. H., Garcia-Borreguero, D., Schmider, J., Gotthardt, U., Dettling, M., Holsboer, F., & Heuser, I. J. (1995). Combined dexamethasone/corticotropin-releasing hormone test in patients with schizophrenia and in normal controls: II. *Biol.Psychiatry* **38**, 803.
- Laurent, A., Halim, V., Sechier, P., Daumal, M., Foussard, N., Dumas, P., Dalery, J., & d'Amato, T. (2001). [Vulnerability to schizophrenia: neuropsychological performance and schizotypal personality traits]. *Encephale* **27**, 173.
- Lautenbacher, S., & Krieg, J. C. (1994). Pain perception in psychiatric disorders: a review of the literature. *J.Psychiatr.Res.* **28**, 109-22.
- Lawrie, S. M., Whalley, H., Kestelman, J. N., Abukmeil, S. S., Byrne, M., Hodges, A., Rimmington, J. E., Best, J. J., Owens, D. G., & Johnstone, E. C. (1999). Magnetic resonance imaging of brain in people at high risk of developing schizophrenia. *Lancet* **353**, 30.
- Le Moal, M. (2007). Historical approach and evolution of the stress concept: A personal account. *Psychoneuroendocrinology*, 53-59.
- Levy, D. L., O'Driscoll, G., Matthysse, S., Cook, S. R., Holzman, P. S., & Mendell, N. R. (2004). Antisaccade performance in biological relatives of schizophrenia patients: a meta-analysis. *Schizophr Res* **71**, 113-25.
- Lewis, C. (1937). Diagnostic problems of acute surgical conditions of the abdomen in psychotic patients. *Medical Bulletin of the Veterans Administration* **13**, 314.
- Lieberman, A. L. (1955). Painless myocardial infarction in psychotic patients. *Geriatrics*, 579-80.
- Loranger, A. W. (1990). The impact of DSM-III on diagnostic practice in a university hospital. A comparison of DSM-II and DSM-III in 10,914 patients. *Arch.Gen.Psychiatry* **47**, 672.

- Lord, C., Pickles, A., McLennan, J., Rutter, M., Bregman, J., Folstein, S., Fombonne, E., Leboyer, M., & Minshew, N. (1997). Diagnosing autism: analyses of data from the Autism Diagnostic Interview. *J Autism Dev Disord* **27**, 501-17.
- Lord, C., Risi, S., Lambrecht, L., Cook, E. H., Jr., Leventhal, B. L., DiLavore, P. C., Pickles, A., & Rutter, M. (2000). The autism diagnostic observation schedule-generic: a standard measure of social and communication deficits associated with the spectrum of autism. *J Autism Dev Disord* **30**, 205-23.
- Loveland, K. A., Tunali-Kotoski, B., Chen, Y. R., Ortegón, J., Pearson, D. A., Brelsford, K. A., & Gibbs, M. C. (1997). Emotion recognition in autism: verbal and nonverbal information. *Dev Psychopathol* **9**, 579-93.
- Lubow, R. E., & Gewirtz, J. C. (1995). Latent inhibition in humans: data, theory, and implications for schizophrenia. *Psychol Bull* **117**, 87-103.
- Lupien, S. J., de Leon, M., de Santi, S., Convit, A., Tarshish, C., Nair, N. P., Thakur, M., McEwen, B. S., Hauger, R. L., & Meaney, M. J. (1998). Cortisol levels during human aging predict hippocampal atrophy and memory deficits. *Nat Neurosci* **1**, 69-73.
- Maccabe, J. H., Simon, H., Zanelli, J. W., Walwyn, R., McDonald, C. D., & Murray, R. M. (2005). Saccadic distractibility is elevated in schizophrenia patients, but not in their unaffected relatives. *Psychol Med* **35**, 1727-36.
- Magni, G., & Merskey, H. (1987). A simple examination of the relationships between pain, organic lesions and psychiatric illness. *Pain* **29**, 295.
- Maher, K. R., Harper, J. F., Macleay, A., & King, M. G. (1975). Peculiarities in the endocrine response to insulin stress in early infantile autism. *J Nerv Ment Dis* **161**, 180-4.
- Malaspina, D. (2001). Paternal factors and schizophrenia risk: de novo mutations and imprinting. *Schizophr Bull* **27**, 379-93.
- Malhotra, A. K., Pinals, D. A., Adler, C. M., Elman, I., Clifton, A., Pickar, D., & Breier, A. (1997). Ketamine-induced exacerbation of psychotic symptoms and cognitive impairment in neuroleptic-free schizophrenics. *Neuropsychopharmacology* **17**, 141.
- Malhotra, A. K., Pinals, D. A., Weingartner, H., Sirocco, K., Missar, C. D., Pickar, D., & Breier, A. (1996). NMDA receptor function and human cognition: the effects of ketamine in healthy volunteers. *Neuropsychopharmacology* **14**, 301.
- Malmö, R. B., Shagass, C., & Smith, A. A. (1951). Responsiveness in chronic schizophrenia. *Journal of Personality* **19**, 359-75.
- Malone, R. P., Gratz, S. S., Delaney, M. A., & Hyman, S. B. (2005). Advances in drug treatments for children and adolescents with autism and other pervasive developmental disorders. *CNS Drugs* **19**, 923-34.
- Mantani, T., Okamoto, Y., Shirao, N., Okada, G., & Yamawaki, S. (2005). Reduced activation of posterior cingulate cortex during imagery in subjects with high degrees of alexithymia: a functional magnetic resonance imaging study. *Biol Psychiatry* **57**, 982-90.
- Marchand, W. E. (1955). Occurrence of painless myocardial infarction in psychotic patients. *N.Engl.J.Med.* **253**, 51.
- Marchand, W. E., Sarota, B., Marble, H. C., Leary, T. M., Burbank, C. B., & Bellinger, M. J. (1959). Occurrence of painless acute surgical disorders in psychotic patients. *N.Engl.J.Med.* **260**, 580.
- Marcus, J., Hans, S. L., Auerbach, J. G., & Auerbach, A. G. (1993). Children at risk for schizophrenia: the Jerusalem Infant Development Study. II. Neurobehavioral deficits at school age. *Arch.Gen.Psychiatry* **50**, 797.
- Maricq, H. R., & Edelberg, R. (1975). Electrodermal recovery rate in a schizophrenic population. *Psychophysiology* **12**, 630-3.
- Mather, J. A., Neufeld, R. W., Merskey, H., & Russell, N. C. (1992). Disruption of saccade production during oculomotor tracking in schizophrenia and the use of its changes across target velocity as a discriminator of the disorder. *Psychiatry Res* **43**, 93-109.
- Matsumoto, H., Takei, N., Saito, F., Kachi, K., & Mori, N. (2001). The association between obstetric complications and childhood-onset schizophrenia: a replication study. *Psychol Med* **31**, 907-14.
- McGorry, P. D., Yung, A. R., Phillips, L. J., Yuen, H. P., Francey, S., Cosgrave, E. M., Germano, D., Bravin, J., McDonald, T., Blair, A., Adlard, S., & Jackson, H. (2002). Randomized controlled trial of interventions designed to reduce the risk of progression to first-episode psychosis in a clinical sample with subthreshold symptoms. *Arch.Gen.Psychiatry* **59**, 921.
- McGrath, J., & Castle, D. (1995). Does influenza cause schizophrenia? A five year review. *Aust.N.Z.J.Psychiatry* **29**, 23.
- McKenna, K., Gordon, C. T., Lenane, M., Kaysen, D., Fahey, K., & Rapoport, J. L. (1994). Looking for childhood-onset schizophrenia: the first 71 cases screened. *J.Am.Acad.Child Adolesc.Psychiatry* **33**, 636.
- Meador Goodruff, J. H., & Greden, J. F. (1998). Effects of psychotropic medications on the hypothalamic-pituitary-adrenal regulation. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* **17**, 225.

- Meehl, P. E. (2001). Primary and secondary hypohedonia. *J.Abnorm.Psychol.* **110**, 188.
- Merskey, H. (1965). The characteristics of persistent pain in psychological illness. *J.Psychosom.Res.* **9**, 291.
- Merskey, H., Gillis, A., & Marszalek, K. S. (1962). A clinical investigation of reaction to pain. *Journal of Mental Science*, 347-55.
- Michie, P. T., Kent, A., Stienstra, R., Castine, R., Johnston, J., Dedman, K., Wichmann, H., Box, J., Rock, D., Rutherford, E., & Jablensky, A. (2000). Phenotypic markers as risk factors in schizophrenia: neurocognitive functions. *Aust.N.Z.J.Psychiatry* **34 Suppl:S74-85.**, S74.
- Minderaa, R. B., Anderson, G. M., Volkmar, F. R., Akkerhuis, G. W., & Cohen, D. J. (1994). Noradrenergic and adrenergic functioning in autism. *Biol Psychiatry* **36**, 237-41.
- Mises, R., Quemada, N., Botbol, M., Burzsteijn, C., Garrabe, J., Golse, B., Jeammet, P., Plantade, A., Portelli, C., & Thevenot, J. P. (2002). Classification Française de troubles mentaux de l'enfant et de l'adolescent. Version 2000. *Psychopathology* **35**, 176.
- Moffitt, T. E., Caspi, A., & Rutter, M. (2005). Strategy for investigating interactions between measured genes and measured environments. *Arch.Gen.Psychiatry* **62**, 473-81.
- Monteleone, P., Catapano, F., Del Buono, G., & Maj, M. (1994). Circadian rhythms of melatonin, cortisol and prolactin in patients with obsessive-compulsive disorder. *Acta Psychiatr Scand* **89**, 411-5.
- Mottron, L. (2004). Matching strategies in cognitive research with individuals with high-functioning autism: current practices, instrument biases, and recommendations. *J Autism Dev Disord* **34**, 19-27.
- Mouridsen, S. E., Rich, B., & Isager, T. (1999). Psychiatric morbidity in disintegrative psychosis and infantile autism: A long-term follow-up study. *Psychopathology* **32**, 177.
- Mrazek, D. A., & Agathen, J. M. (2002). Psychiatric disturbances in children of parents with bipolar disorder. *J.Psychiatr.Pract.* **8**, 196.
- Muller, N., Riedel, M., Eggert, T., & Straube, A. (1999). Internally and externally guided voluntary saccades in unmedicated and medicated schizophrenic patients. Part II. Saccadic latency, gain, and fixation suppression errors. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* **249**, 7-14.
- Munro, J. C., Russell, A. J., Murray, R. M., Kerwin, R. W., & Jones, P. B. (2002). IQ in childhood psychiatric attendees predicts outcome of later schizophrenia at 21 year follow-up. *Acta Psychiatr.Scand.* **106**, 139.
- Murphy, K. C., & Owen, M. J. (1996). Minor physical anomalies and their relationship to the aetiology of schizophrenia. *Br.J.Psychiatry* **168**, 139.
- Murthy, B. V., Narayan, B., & Nayagam, S. (2004). Reduced perception of pain in schizophrenia: its relevance to the clinical diagnosis of compartment syndrome. *Injury* **35**, 1192.
- Nader, R., Oberlander, T. F., Chambers, C. T., & Craig, K. D. (2004). Expression of pain in children with autism. *Clin J Pain* **20**, 88-97.
- Nelson, M. D., Saykin, A. J., Flashman, L. A., & Riordan, H. J. (1998). Hippocampal volume reduction in schizophrenia as assessed by magnetic resonance imaging: a meta-analytic study. *Arch Gen Psychiatry* **55**, 433-40.
- Niemi, L. T., Suvisaari, J. M., Tuulio-Henriksson, A., & Lonnqvist, J. K. (2003). Childhood developmental abnormalities in schizophrenia: evidence from high-risk studies. *Schizophr.Res.* **60**, 239-58.
- Noordenbos, W., & Wall, P. D. (1981). Implications of the failure of nerve resection and graft to cure chronic pain produced by nerve lesions. *J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry* **44**, 1068.
- Norman, R. M., & Malla, A. K. (1993). Stressful life events and schizophrenia. I: A review of the research. *Br J Psychiatry* **162**, 161-6.
- Norman, R. M., & Malla, A. K. (1993). Stressful life events and schizophrenia. II: Conceptual and methodological issues. *Br J Psychiatry* **162**, 166-74.
- Nuechterlein, K. H. (1986). Childhood precursors of adult schizophrenia. *J.Child Psychol.Psychiatry* **27**, 133.
- Nuechterlein, K. H., & Dawson, M. E. (1984). A heuristic vulnerability/stress model of schizophrenic episodes. *Schizophr.Bull.* **10**, 300.
- Nuechterlein, K. H., Dawson, M. E., & Green, M. F. (1994). Information-processing abnormalities as neuropsychological vulnerability indicators for schizophrenia. *Acta Psychiatr.Scand.Suppl* **384**, 71.
- Ohnuki, K., Moritani, T., Ishihara, K., & Fushiki, T. (2001). Capsaicin increases modulation of sympathetic nerve activity in rats: measurement using power spectral analysis of heart rate fluctuations. *Biosci Biotechnol Biochem* **65**, 638-43.
- Owens, N., & McGorry, P. D. (2003). Seasonality of symptom onset in first-episode schizophrenia. *Psychol.Med.* **33**, 163.
- Pantelis, C., Velakoulis, D., McGorry, P. D., Wood, S. J., Suckling, J., Phillips, L. J., Yung, A. R., Bullmore, E. T., Brewer, W., Soulsby, B., Desmond, P., & McGuire, P. K. (2003). Neuroanatomical abnormalities before and after onset of psychosis: a cross-sectional and longitudinal MRI comparison. *Lancet* **361**, 281-8.
- Pedinielli, J. L. (1992). *Psychosomatique et alexithymie*. Paris: Presse Universitaire de France.

- Pellet, J., Decrat, M., Lang, F., Chazot, L., Tatu, P., Blanchon, Y., & Berlier, J. M. (1987). [Description of a sample of 300 MADRS scales on depressive patients]. *Ann Med Psychol (Paris)* **145**, 170-5.
- Petronis, A. (2004). The origin of schizophrenia: genetic thesis, epigenetic antithesis, and resolving synthesis. *Biol.Psychiatry* **55**, 965.
- Petty, L. K., Ornitz, E. M., Michelman, J. D., & Zimmerman, E. G. (1984). Autistic children who become schizophrenic. *Arch.Gen.Psychiatry* **41**, 129-35.
- Philips, C., & Hunter, M. (1982). Headache in a psychiatric population. *J.Nerv.Ment.Dis.*, 34.
- Plagnol, A., Oita, M., Montreuil, M., Granger, B., & Lubart, T. (2003). [The fragmentation of representational space in schizophrenia]. *Encephale* **29**, 401-11.
- Porges, S. W. (1991). Vagal mediation of respiratory sinus arrhythmia. Implications for drug delivery. *Ann N Y Acad Sci* **618**, 57-66.
- Porges, S. W., Walter, G. F., Korb, R. J., & Sprague, R. L. (1975). The influences of methylphenidate on heart rate and behavioral measures of attention in hyperactive children. *Child Dev* **46**, 725-33.
- Pulver, A. E., Liang, K. Y., Brown, C. H., Wolyniec, P., McGrath, J., Adler, L., Tam, D., Carpenter, W. T., & Childs, B. (1992). Risk factors in schizophrenia. Season of birth, gender, and familial risk. *Br.J.Psychiatry* **160:65-71.**, 65.
- Rakyan, V. K., Preis, J., Morgan, H. D., & Whitelaw, E. (2001). The marks, mechanisms and memory of epigenetic states in mammals. *Biochem.J.* **356**, 1.
- Rao, M. L., Strebel, B., Halaris, A., Gross, G., Braunig, P., Huber, G., & Marler, M. (1995). Circadian rhythm of vital signs, norepinephrine, epinephrine, thyroid hormones and cortisol in schizophrenia. *Psychiatry Research* **57**, 21.
- Rapoport, J. L., Addington, A. M., Frangou, S., & Psych, M. R. (2005). The neurodevelopmental model of schizophrenia: update 2005. *Molecular Psychiatry* **10**, 434-49.
- Rapoport, J. L., Giedd, J., Kumra, S., Jacobsen, L., Smith, A., Lee, P., Nelson, J., & Hamburger, S. (1997). Childhood-onset schizophrenia. Progressive ventricular change during adolescence. *Arch.Gen.Psychiatry* **54**, 897.
- Rapoport, J. L., & Inoff-Germain, G. (2000). Update on childhood-onset schizophrenia. *Curr.Psychiatry Rep.* **2**, 410.
- Rasting, M., Brosig, B., & Beutel, M. E. (2005). Alexithymic characteristics and patient-therapist interaction: a video analysis of facial affect display. *Psychopathology* **38**, 105-11.
- Reich, J., Tupin, J. P., & Abramowitz, S. I. (1983). Psychiatric diagnosis of chronic pain patients. *Am.J.Psychiatry* **140**, 1495.
- Remick, R. A., Blassberg, B., Campos, P. E., & Miles, J. E. (1983). Psychiatric disorders associated with atypical facial pain. *Canadian Journal of Psychiatry* **28**, 178.
- Remschmidt, H. (2002). Early-onset schizophrenia as a progressive-deteriorating developmental disorder: evidence from child psychiatry. *J.Neural Transm.* **109**, 101.
- Remschmidt, H. E., Schulz, E., Martin, M., Warnke, A., & Trott, G. E. (1994). Childhood-onset schizophrenia: history of the concept and recent studies. *Schizophr.Bull.* **20**, 727.
- Rhoades, H. M., & Overall, J. E. (1988). The semistructured BPRS interview and rating guide. *Psychopharmacol.Bull.* **24**, 101-4.
- Rhudy, J. L., Williams, A. E., McCabe, K. M., Nguyen, M. A., & Rambo, P. (2005). Affective modulation of nociception at spinal and supraspinal levels. *Psychophysiology* **42**, 579.
- Richdale, A. L., & Prior, M. R. (1992). Urinary cortisol circadian rhythm in a group of high-functioning children with autism. *J Autism Dev Disord* **22**, 433-47.
- Risch, S. C., Lewine, R. J., Kalin, N. H., Jewart, R. D., Risby, E. D., Caudle, J. M., Spitetic, M., Turner, J., Eccard, M. B., & Pollard, W. E. (1992). Limbic-hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity and ventricular-to-brain ratio studies in affective illness and schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* **6**, 95.
- Rivolier, J., & Upjohn. (1993). Le concept de stress 18683, *Stress et anxiété, les faux semblants* (pp. 137164). Paris: Rivolier,J.
- Rohricht, F., & Priebe, S. (1997). [Disturbances of body experience in schizophrenic patients] 10. *Fortschr.Neurol.Psychiatr.* **65**, 323-9.
- Rosenthal, S. H., Porter, K. A., & Coffey, B. (1990). Pain insensitivity in schizophrenia. Case report and review of the literature. *Gen.Hosp.Psychiatry* **12**, 319.
- Ross, R. G., Heinlein, S., Zerbe, G. O., & Radant, A. (2005). Saccadic eye movement task identifies cognitive deficits in children with schizophrenia, but not in unaffected child relatives. *J Child Psychol Psychiatry* **46**, 1354-62.
- Rossi, A., & Decchi, B. (1994). Flexibility of lower limb reflex responses to painful cutaneous stimulation in standing humans: evidence of load-dependent modulation. *J.Physiol* **481 (Pt 2)**, 521.

- Rosso, I. M., Bearden, C. E., Hollister, J. M., Gasperoni, T. L., Sanchez, L. E., Hadley, T., & Cannon, T. D. (2000). Childhood neuromotor dysfunction in schizophrenia patients and their unaffected siblings: a prospective cohort study. *Schizophr.Bull.* **26**, 367.
- Rosso, I. M., Cannon, T. D., Huttunen, T., Huttunen, M. O., Lonnqvist, J., & Gasperoni, T. L. (2000). Obstetric risk factors for early-onset schizophrenia in a Finnish birth cohort. *Am J Psychiatry* **157**, 801-7.
- Roy, A., Pickar, D., Doran, A., Wolkowitz, O., Galluci, W., Chrousos, G., & Gold, P. (1986). The corticotropin-releasing hormone stimulation test in chronic schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* **143**, 1393.
- Rund, B. R., Oie, M., Borchgrevink, T. S., & Fjell, A. (1995). Expressed emotion, communication deviance and schizophrenia. An exploratory study of the relationship between two family variables and the course and outcome of a psychoeducational treatment programme. *Psychopathology* **28**, 220-8.
- Russell, A. T. (1994). The clinical presentation of childhood-onset schizophrenia. *Schizophr.Bull.* **20**, 631.
- Rutter, M. (1970). Autistic children: infancy to adulthood. *Semin.Psychiatry* **2**, 435.
- Rutter, M. (1984). Psychopathology and development: I. Childhood antecedents of adult psychiatric disorder. *Aust.N.Z.J.Psychiatry* **18**, 225.
- Rutter, M. (2005). Environmentally mediated risks for psychopathology: research strategies and findings. *J.Am.Acad.Child Adolesc.Psychiatry* **44**, 3.
- Ryan, M. C., Sharifi, N., Condren, R., & Thakore, J. H. (2004). Evidence of basal pituitary-adrenal overactivity in first episode, drug naive patients with schizophrenia. *Psychoneuroendocrinology* **29**, 1065-70.
- Sandman, C. A., Barron, J. L., Chicz-DeMet, A., & DeMet, E. M. (1991). Brief report: plasma beta-endorphin and cortisol levels in autistic patients. *J Autism Dev Disord* **21**, 83-7.
- Sandrini, G., Serrao, M., Rossi, P., Romaniello, A., Cruccu, G., & Willer, J. C. (2005). The lower limb flexion reflex in humans. *Prog.Neurobiol.* **77**, 353-95.
- Saoud, M., d'Amato, T., Gutknecht, C., Triboulet, P., Bertaud, J. P., Marie-Cardine, M., Dalery, J., & Rochet, T. (2000). Neuropsychological deficit in siblings discordant for schizophrenia. *Schizophr.Bull.* **26**, 893.
- Sappington, J. (1973). Thresholds of shock-induced discomfort in process and reactive schizophrenics. *Percept.Mot.Skills* **37**, 489.
- Schwartz, S. (1994). Pain and emotional disturbance. *Am.J.Psychiatry*, 456-67.
- Seeman, P., Lee, T., Chau-Wong, M., & Wong, K. (1976). Antipsychotic drug doses and neuroleptic/dopamine receptors. *Nature* **261**, 717.
- Selye, H. (1936). A syndrome produced by diverse noxious agent. *Nature* **38**, 32-8.
- Shaffer, D., Gould, M. S., Brasic, J., Ambrosini, P., Fisher, P., Bird, H., & Aluwahlia, S. (1983). A children's global assessment scale (CGAS). *Arch Gen Psychiatry* **40**, 1228-31.
- Shedlack, K., Lee, G., Sakuma, M., Xie, S. H., Kushner, M., Pepple, J., Finer, D. L., Hoff, A. L., & DeLisi, L. E. (1997). Language processing and memory in ill and well siblings from multiplex families affected with schizophrenia. *Schizophr.Res.* **25**, 43.
- Sheehan, D. V., Lecrubier, Y., Sheehan, K. H., Amorim, P., Janavs, J., Weiller, E., Hergueta, T., Baker, R., & Dunbar, G. C. (1998). The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J.Clin.Psychiatry* **59 Suppl 20**, 22.
- Sheitman, B. B., Kraus, J. E., Bodfish, J. W., & Carmel, H. (2004). Are the negative symptoms of schizophrenia consistent with an autistic spectrum illness? *Schizophr.Res.* **69**, 119.
- Shenton, M. E., Dickey, C. C., Frumin, M., & McCarley, R. W. (2001). A review of MRI findings in schizophrenia. *Schizophr.Res.* **49**, 1.
- Shibre, T., Kebede, D., Alem, A., Kebreab, S., Melaku, Z., Deyassa, N., Negash, A., Fekadu, A., Fekadu, D., Medhin, G., Negeri, C., Jacobsson, L., & Kullgren, G. (2002). Neurological soft signs (NSS) in 200 treatment-naïve cases with schizophrenia: a community-based study in a rural setting. *Nord.J.Psychiatry* **56**, 425.
- Shiple, J. E., Alessi, N. E., Wade, S. E., Haegele, A. D., & Helmbold, B. (1992). Utility of an oral diffusion sink (ODS) device for quantification of saliva corticosteroids in human subjects. *J Clin Endocrinol Metab* **74**, 698-700.
- Sigman, M., Dissanayake, C., Corona, R., & Espinosa, M. (2003). Social and cardiac responses of young children with autism. *Autism* **7**, 205-16.
- Simmons, J. Q., III, & Lovaas, O. I. (1969). Use of pain and punishment as treatment techniques. *Am.J.Psychother.* **23**, 23.
- Singh, M. K., Giles, L. L., & Nasrallah, H. A. (2006). Pain insensitivity in schizophrenia: trait or state marker? 1. *J.Psychiatr.Pract.* **12**, 90-102.
- Skuse, D. H. (2001). Endophenotypes and child psychiatry. *Br.J.Psychiatry* **178**, 395.
- Snyder, S. H. (1972). Catecholamines in the brain as mediators of amphetamine psychosis. *Arch.Gen.Psychiatry* **27**, 169.
- Spear, F. G. (1967). Pain in psychiatric patients. *Journal of Psychosomatic Research*, 187.

- Sporn, A. L., Addington, A. M., Gogtay, N., Ordonez, A. E., Gornick, M., Clasen, L., Greenstein, D., Tossell, J. W., Gochman, P., Lenane, M., Sharp, W. S., Straub, R. E., & Rapoport, J. L. (2004). Pervasive developmental disorder and childhood-onset schizophrenia: comorbid disorder or a phenotypic variant of a very early onset illness? *Biol.Psychiatry* **55**, 989.
- Starkman, M. N., Giordani, B., Gebarski, S. S., & Schteingart, D. E. (2003). Improvement in learning associated with increase in hippocampal formation volume. *Biol Psychiatry* **53**, 233-8.
- Sternbach, R. A., Wall, P. D., & Melzack, R. (1989). Acute versus chronic pain, *Textbook of pain* (pp. 242). Edinburgh: Churchill Livingstone.
- Stone, A. A., Schwartz, J. E., Smyth, J., Kirschbaum, C., Cohen, S., Hellhammer, D., & Grossman, S. (2001). Individual differences in the diurnal cycle of salivary free cortisol: a replication of flattened cycles for some individuals. *Psychoneuroendocrinology* **26**, 295-306.
- Subic-Wrana, C., Bruder, S., Thomas, W., Gaus, E., Merkle, W., & Kohle, K. (2002). [Distribution of alexithymia as a personality-trait in psychosomatically ill in-patients--measured with TAS 20 and LEAS]. *Psychother.Psychosom.Med.Psychol.* **52**, 454.
- Sverd, J. (2003). Psychiatric disorders in individuals with pervasive developmental disorder. *J Psychiatr Pract* **9**, 111-27.
- Sverd, J., Montero, G., & Gurevich, N. (1993). Brief report: cases for an association between Tourette syndrome, autistic disorder, and schizophrenia-like disorder. *J.Autism Dev.Disord.* **23**, 407.
- Szabo, S., & Glavin, G. B. (1990). Hans Selye and the concept of biologic stress. Ulcer pathogenesis as a historical paradigm. *Ann N Y Acad Sci* **597**, 14-6.
- Taieb, O., Baleyte, J. M., Mazet, P., & Fillet, A. M. (2001). Borna disease virus and psychiatry. *Eur.Psychiatry* **16**, 3.
- Takei, N., Mortensen, P. B., Klaening, U., Murray, R. M., Sham, P. C., O'Callaghan, E., & Munk-Jorgensen, P. (1996). Relationship between in utero exposure to influenza epidemics and risk of schizophrenia in Denmark. *Biol.Psychiatry* **40**, 817.
- Tandon, R., Mazzara, C., DeQuardo, J., Craig, K. A., Meador-Woodruff, J. H., Goldman, R., & Greden, J. F. (1991). Dexamethasone suppression test in schizophrenia: relationship to symptomatology, ventricular enlargement, and outcome. *Biol.Psychiatry* **29**, 953.
- Thakore, J. H., Mann, J. N., Vlahos, I., Martin, A., & Reznick, R. (2002). Increased visceral fat distribution in drug-naïve and drug-free patients with schizophrenia. *Int J Obes Relat Metab Disord* **26**, 137-41.
- Tordjman, S., Anderson, G. M., McBride, P. A., Hertzog, M. E., Snow, M. E., Hall, L. M., Thompson, S. M., Ferrari, P., & Cohen, D. J. (1997). Plasma beta-endorphin, adrenocorticotropin hormone, and cortisol in autism. *J Child Psychol Psychiatry* **38**, 705-15.
- Tordjman, S., Antoine, C., Cohen, D. J., Gauvain-Picard, A., Carlier, M., Roubertoux, P., & Ferrari, P. (1999). Etude des conduites auto-agressives, de la réactivité à la douleur et de leurs interrelations chez les enfants autistes. *L'Encéphale* **XXV**, 122.
- Tordjman, S., Antoine, C., Cohen, D. J., Gauvain-Picard, A., Carlier, M., Roubertoux, P., & Ferrari, P. (1999). Etude des conduites auto-agressives, de la réactivité à la douleur et de leurs interrelations chez les enfants autistes. *L'Encéphale* **XXV**, 122-34.
- Tordjman, S., Bonnot, O., & Haag, G. (2004). Etude longitudinale des relations entre l'apparente insensibilité à la douleur et les troubles de la communication non verbale et de la symbolisation dans l'autisme. *Contraste* **21**, 49-59.
- Tordjman, S., Ferrari, P., Golse, B., Bursztejn, C., Botbol, M., Lebovici, S., & Cohen, D. J. (1997). Les "dysharmonies psychotiques" et les multiplex developmental disorders: histoire d'une convergence. *La Psychiatrie de l'Enfant* **40**, 45-54.
- Torrey, E. F. (1979). Headache after lumbar puncture and insensitivity to pain in psychiatric patients. *N.Engl.J.Med.* **301**, 110.
- Trave Rodriguez, A. L., Barreiro, M. P., Galvez, B. I., Olmo Romero-Nieva, F., & Diaz, A. A. (1994). Association between autism and schizophrenia. *J.Nerv.Ment.Dis.* **182**, 478.
- Tsuang, M. T., Stone, W. S., & Faraone, S. V. (2001). Genes, environment and schizophrenia. *Br.J.Psychiatry Suppl* **40**, s18.
- van 't Wout, M., Aleman, A., Kessels, R. P., Laroi, F., & Kahn, R. S. (2004). Emotional processing in a non-clinical psychosis-prone sample. *Schizophr Res* **68**, 271-81.
- Van Cauter, E., Linkowski, P., Kerkhofs, M., Hubain, P., L'Hermite-Beleriaux, M., Leclercq, R., Brasseur, M., Copinschi, G., & Mandlewicz, J. (1991). Circadian and sleep-related endocrine rhythms in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry* **48**, 348.
- Varsamis, J., & Adamson, J. D. (1976). Somatic symptoms in schizophrenia. *Can.Psychiatr.Assoc.J.*, 1.
- Venkatasubramanian, G., Latha, V., Gangadhar, B. N., Janakiramaiah, N., Subbakrishna, D. K., Jayakumar, P. N., & Keshavan, M. S. (2003). Neurological soft signs in never-treated schizophrenia. *Acta Psychiatr.Scand.* **108**, 144.

- Verdoux, H., & Bourgeois, M. (1995). [Possible implication of obstetric risk factors in the etiopathogenesis of schizophrenia]. *Rev.Fr.Gynecol.Obstet.* **90**, 417.
- Volkmar, F. R. (1996). Brief report: diagnostic issues in autism: results of the DSM-IV field trial. *J.Autism Dev.Disord.* **26**, 155.
- Volkmar, F. R. (1996). Childhood and adolescent psychosis: a review of the past 10 years. *J.Am.Acad.Child Adolesc.Psychiatry* **35**, 843.
- Volkmar, F. R., & Cohen, D. J. (1991). Comorbid association of autism and schizophrenia. *Am.J.Psychiatry* **148**, 1705.
- Volkmar, F. R., Cohen, D. J., Hoshino, Y., Rende, R. D., & Paul, R. (1988). Phenomenology and classification of the childhood psychoses. *Psychol.Med.* **18**, 191.
- Volkmar, F. R., & Pauls, D. (2003). Autism. *Lancet* **362**, 1133-41.
- Walker, E. F., Savoie, T., & Davis, D. (1994). Neuromotor precursors of schizophrenia. *Schizophr.Bull.* **20**, 441.
- Wassef, A., Baker, J., & Kochan, L. D. (2003). GABA and schizophrenia: a review of basic science and clinical studies. *J.Clin.Psychopharmacol.* **23**, 601.
- Waterhouse, L., Morris, R., Allen, D., Dunn, M., Fein, D., Feinstein, C., Rapin, I., & Wing, L. (1996). Diagnosis and classification in autism. *J.Autism Dev.Disord.* **26**, 59.
- Watkins, J. M., Asarnow, R. F., & Tanguay, P. E. (1988). Symptom development in childhood onset schizophrenia. *J.Child Psychol.Psychiatry* **29**, 865.
- Watson, C. G., Chandarana, P. C., & Merskey, H. (1981). Relationships between pain and schizophrenia. *Br.J.Psychiatry*, 33.
- Webster, M. J., Knable, M. B., O'Grady, J., Orthmann, J., & Weickert, C. S. (2002). Regional specificity of brain glucocorticoid receptor mRNA alterations in subjects with schizophrenia and mood disorders. *Mol Psychiatry* **7**, 985-94, 924.
- Weinberger, D. R. (1995). From neuropathology to neurodevelopment. *Lancet* **346**, 552.
- Weinberger, D. R. (1996). On the plausibility of "the neurodevelopmental hypothesis" of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* **14**, s1-s11.
- Weiss, A. P., Dewitt, I., Goff, D., Ditman, T., & Heckers, S. (2005). Anterior and posterior hippocampal volumes in schizophrenia. *Schizophr Res* **73**, 103-12.
- Werry, J. S. (1992). Child and adolescent (early onset) schizophrenia: a review in light of DSM-III-R. *J.Autism Dev.Disord.* **22**, 601.
- West, B. M., & Hecker, A. O. (1952). Peptic ulcer; incidence and diagnosis in psychotic patients. *Am.J.Psychiatry* **109**, 35.
- Whalley, L. J., Christie, J. E., Blackwood, D. H., Bennie, J., Dick, H., Blackburn, I. M., & Fink, G. (1989). Disturbed endocrine function in the psychoses. I: Disordered homeostasis or disease process? *Br.J.Psychiatry* **155**, 455.
- Whalley, L. J., Christie, J. E., Blackwood, D. H., Bennie, J., Dick, H., Blackburn, I. M., & Fink, G. (1989). Disturbed endocrine function in the psychoses. II: Discriminant function analysis of multihormone data. *Br.J.Psychiatry* **155**, 462-7.
- Willemsen-Swinkels, S. H., Buitelaar, J. K., Weijnen, F. G., & van Engeland, H. (1995). Placebo-controlled acute dosage naltrexone study in young autistic children. *Psychiatry Res* **58**, 203-15.
- Willer, J. C. (1975). [The influence of anticipation of pain on heart and respiratory rates and on the pain reflex in man]. *Physiol Behav.* **15**, 411.
- Willer, J. C. (1977). Comparative study of perceived pain and nociceptive flexion reflex in man 67. *Pain* **3**, 69-80.
- Willer, J. C. (1983). Nociceptive flexion reflexes as a tool for pain research in man. *Adv Neurol* **39**, 809-27.
- Willer, J. C., & Albe-Fessard, D. (1980). Electrophysiological evidence for a release of endogenous opiates in stress-induced 'analgesia' in man. *Brain Res.* **198**, 419.
- Willer, J. C., & Bathien, N. (1977). Pharmacological modulations on the nociceptive flexion reflex in man. *Pain* **3**, 111.
- Willer, J. C., Bouhassira, D., Le Bars, D., & EncyclopÇdie MÇdico-Chirurgicale-Neurologie, E. T. (1995). Bases neurophysiologiques du phÇnomÇne de contre-irritation (pp. 17-003-G-10). Paris: Elsevier.
- Willer, J. C., Le Bars, D., & EncyclopÇdie MÇdico-Chirurgicale-Neurologie, E. T. (1993). Physiologie de la sensation douloureuse (pp. 36-020-A-10). Paris: Elsevier.
- Wing, L. (1981). Asperger's syndrome: a clinical account. *Psychol.Med.* **11**, 115.
- Wing, L., Volkmar, F., & Klin, A. (1997). Syndromes of autism and atypical development, *Handbook of autism and pervasive developmental disorders, 2nd edition* (pp. 148). New York: John Wiley and Sons.
- Wohl, M., & Gorwood, P. (2007). Paternal ages below or above 35 years old are associated with a different risk of schizophrenia in the offspring. *Eur Psychiatry* **22**, 22-6.
- Wolff, S., & Chick, J. (2007). Schizoid personality in childhood: A controlled follow-up study. *Psychol.Med.* **10**, 85.

- Wolff, S., Schopler, E., Mesibov, G. B., & Kuncze, L. J. (1998). Schizoid personality in childhood, *Asperger syndrome or high-functioning autism?* (pp. 123). New York: Plenum Press.
- 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. *Am J Psychiatry* **157**, 16-25.
- Yamazaki, K., Saito, Y., Okada, F., Fujieda, T., & Yamashita, I. (1975). An application of neuroendocrinological studies in autistic children and Heller's syndrome. *J Autism Child Schizophr* **5**, 323-32.
- Yang, J. C., Clark, W. C., Ngai, S. H., Berkowitz, B. A., & Spector, S. (1979). Analgesic action and pharmacokinetics of morphine and diazepam in man: an evaluation of sensory decision theory. *Anesthesiology* **51**, 495.
- Yeragani, V. K. (1990). The incidence of abnormal dexamethasone suppression in schizophrenia: a review and a meta-analytic comparison with the incidence in normal controls. *Can.J.Psychiatry* **35**, 128.
- Yolken, R. H., Karlsson, H., Yee, F., Johnston-Wilson, N. L., & Torrey, E. F. (2000). Endogenous retroviruses and schizophrenia. *Brain Res.Brain Res.Rev.* **31**, 193.
- Yung, A. R., Phillips, L. J., Yuen, H. P., Francey, S. M., McFarlane, C. A., Hallgren, M., & McGorry, P. D. (2003). Psychosis prediction: 12-month follow up of a high-risk ("prodromal") group. *Schizophr.Res.* **60**, 21.
- Yung, A. R., Phillips, L. J., Yuen, H. P., & McGorry, P. D. (2004). Risk factors for psychosis in an ultra high-risk group: psychopathology and clinical features. *Schizophr.Res.* **67**, 131.
- Zalla, T., Joyce, C., Szoke, A., Schurhoff, F., Pillon, B., Komano, O., Perez-Diaz, F., Bellivier, F., Alter, C., Dubois, B., Rouillon, F., Houde, O., & Leboyer, M. (2004). Executive dysfunctions as potential markers of familial vulnerability to bipolar disorder and schizophrenia. *Psychiatry Res.* **121**, 207.
- Zilbovicius, M., Boddaert, N., Belin, P., Poline, J. B., Remy, P., Mangin, J. F., Thivard, L., Barthelemy, C., & Samson, Y. (2000). Temporal lobe dysfunction in childhood autism: a PET study. Positron emission tomography. *Am J Psychiatry* **157**, 1988-93.
- Zornberg, G. L., Buka, S. L., & Tsuang, M. T. (2000). The problem of obstetrical complications and schizophrenia. *Schizophr.Bull.* **26**, 249.
- Zubin, J., & Spring, B. (1977). Vulnerability--a new view of schizophrenia. *J.Abnorm.Psychol.* **86**, 103-26.