

UNIVERSITÉ DE TOURS

ÉCOLE DOCTORALE « Sciences de l'Homme et de la Société »

Département de psychologie - EA 2114 Psychologie des Âges de la Vie et
Adaptation

THÈSE

présentée par :

Grégoire BAUDIN

soutenue le : **05 juin 2018**

pour obtenir le grade de : **Docteur de l'université de Tours**

Discipline/ Spécialité : Psychologie / Psychologie clinique

**FACTEURS DE RISQUE
ENVIRONNEMENTAUX DES
TROUBLES PSYCHOTIQUES**

**Focus sur les expériences infantiles
traumatiques**

THÈSE dirigée par :

M. REVEILLERE Christian
M. SCHURHOFF Franck

Professeur des Universités, Université de Tours
Professeur des Universités, Université Paris-Est-Créteil

RAPPORTEURS :

Mme BESCHE-RICHARD Chrystel	Professeur des Universités, Université de Reims Champagne-Ardenne
M. SWENDSEN Joel	Professeur des Universités, Université de Bordeaux

JURY :

Mme BESCHE-RICHARD Chrystel	Professeur des Universités, Université de Reims Champagne-Ardenne
M. COURTOIS Robert	Maître de Conférences (HDR), Université de Tours
M. EL-HAGE Wissam	Professeur des Universités, Université de Tours
Mme LEBOYER Marion	Professeur des Universités, Université Paris-Est-Créteil
M. REVEILLERE Christian	Professeur des Universités, Université de Tours
M. SCHURHOFF Franck	Professeur des Universités, Université Paris-Est-Créteil
M. SWENDSEN Joel	Professeur des Universités, Université de Bordeaux

A la mémoire de Didier.

Remerciements

A M. le Pr. Christian Réveillère

Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur de co-diriger cette thèse. Votre guidance scientifique bienveillante, votre regard clinique fin, et votre érudition en psychopathologie ont été et seront encore pour longtemps des modèles. Votre accueil chaleureux lors de mon retour au sein de l'Université de Tours et votre soutien tout au long de l'année m'ont touché. Veuillez trouver ici toute ma reconnaissance.

A M. le Pr. Franck Schürhoff

Je te remercie de m'avoir fait l'honneur de co-diriger cette thèse. Ce travail est le reflet des réflexions que nous avons eues avec Andrei et tous les autres membres de l'équipe de recherche que vous dirigez. Merci pour ton accueil lors de mon arrivée à Créteil, et pour les trois années d'apprentissage patient et rigoureux de la démarche de recherche scientifique. Faire de la recherche dans cette équipe, avec son ambiance chaleureuse (notamment grâce à ton ineffable sens du bon mot), a été un privilège.

A Mme le Pr. Chrystel Besche-Richard

Vous me faites l'honneur d'être rapporteur pour ce travail et d'accepter de le juger. Vous avez participé à ma formation à la recherche en encadrant mon mémoire de Master 2 à Reims. J'espère que cette thèse sera à la hauteur de vos attentes.

A M. le Pr. Joel Swendsen

Je vous remercie d'avoir accepté de me faire l'honneur de juger ce travail de thèse et d'en être rapporteur. Veuillez trouver ici le témoignage de ma gratitude et de ma reconnaissance.

A M. le Dr. Robert Courtois

Tu me fais l'honneur de faire partie de mon jury de thèse. Je te remercie des conseils avisés que tu m'as prodigués pour permettre à ce travail d'avancer et d'être cohérent.

A M. le Pr. Wissam El-Hage

Je suis honoré de votre présence au sein de mon jury de thèse et vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail et d'y poser votre regard d'expert sur les traumatismes.

A Mme le Pr. Marion Leboyer

Je suis heureux de votre présence dans ce jury et honoré que vous ayez accepté de juger ce travail, amorcé au sein de l'hôpital Chenevier. Je vous remercie de votre contribution à ma formation de chercheur et de clinicien à travers votre implication pour la recherche dans le pôle que vous dirigez.

Je tiens également à remercier l'ensemble de l'équipe de recherche dirigée par le Pr Franck Schürhoff et le Dr Andrei Szoke. A ce dernier, pour ses conseils, sa rigueur et son intégrité scientifiques qui ont été et resteront pour moi des modèles. Mes remerciements vont aussi au Dr Aziz Ferchiou, au Dr Baptiste Pignon, au Dr Andréa Tortelli, à M. Jean-Romain Richard, et à M. Mohamed Lajnef, qui ont tous participé à ma formation à la recherche.

A mes anciens collègues du pôle de psychiatrie-addictologie du GH Mondor-Chenevier, aux membres du Collège des psychologues du GH Mondor-Chenevier, pour les moments conviviaux d'échanges cliniques, théoriques, toujours dynamisants. Je remercie notamment Julie Autran, Elsa Chamboredon, Chloé Diehl, Nicolas François, Guillemette Jousard, Charlotte Souchet, et mes collègues de l'Unité Jeunes Adultes : Alexandre, Catherine, Claire, Elisabeth, Estelle, Eddy, Gladys, Isabelle, Julien, Magalie, Nathalie, Noémie, Sylvie, Pancracie, Patrice, et Vanessa.

A Barbara Cochet et Aurélie Raust, qui m'ont initié au champ des psychotraumatismes. A Lore Brunel, pour tous nos échanges théorico-cliniques aussi stimulants qu'enrichissants. Merci à toutes les trois d'avoir autant participé à l'élaboration de ma pensée de chercheur et de clinicien.

A Sylvain, Bruno, Fabien, Pascal et Stephen, qui m'ont appris le goût de l'effort, de la persévérance, du dépassement de soi et m'ont inculqué les valeurs du code moral du judo.

A Stefani Germanotta et à FIP, pour la musique ; à Gino, pour les desserts.

A Dominique, Cathy, Emilie, Nicolas, Caroline, Kamel, Lily, Arthur, Sarah, Maya pour leur présence, leur gentillesse et leur générosité.

A mes amis, pour les moments de détente et de ressourcement tout au long de ce travail : à Ponpon et Marie et leurs deux filles, Sibylle et Olympe, à Philippe pour les séances de badminton.

A René et Marguerite, mes grands-parents, pour leur accueil chaleureux à la Rocheblin. Merci à eux et à Annie pour la relecture attentive de cette thèse.

A ma famille, Anne, Denis et Clémence, pour leur affection de toujours, et leur soutien indéfectible tout au long de mes études.

A Laurie, pour le modèle d'intégrité, la bienveillance, et tous les bons moments.

Résumé

L'objectif de cette thèse sur articles était d'identifier des facteurs de risque environnementaux (FRE) associés à la survenue et au maintien des troubles psychotiques non-affectifs, dans un contexte français. Nous nous sommes appuyé sur les modèles socio-développemental-cognitif de Howes et Murray, et de la sensibilisation. Nos résultats ont montré l'implication d'un FRE populationnel, la fragilité économique, et de plusieurs aspects d'un FRE individuel, les traumatismes infantiles, dans l'accroissement du risque de développer ou de survenue d'un trouble psychotique. Concernant l'évolution de la maladie : nous avons identifié les expériences traumatiques infantiles et la consommation de cannabis comme étant deux facteurs modificateurs du cours évolutif de la maladie. Nous avons enfin cherché à montrer les apports de la théorie de la dissociation structurelle de la personnalité, pour intégrer les résultats issus de nos deux modèles initiaux dans un cadre bio-psycho-social. Nos travaux indiquent que des FRE populationnels et individuels sont associés à la survenue et au maintien des troubles psychotiques. Ils ouvrent la voie à de nouvelles stratégies thérapeutiques.

Mots-clés : troubles psychotiques, facteurs de risque environnementaux, traumatismes infantiles, épidémiologie, dissociation.

Résumé en anglais

This article thesis aimed to identify environmental risk factors (ERF) that are associated with the onset and the prognosis of non-affective psychotic disorders, in a French context. We based our work on Howes and Murray's sociodevelopmental-cognitive model, and the sensitization model. Our results showed that one area-level environmental risk factor, namely the economic deprivation, and several aspects of childhood traumas, an individual ERF, are associated with an increased risk to develop psychotic disorders. Furthermore, we identified childhood traumas and cannabis consumption as modifier factors for these disorders. Finally, we sought to link our previous results, the two original models, and conceptual inputs from the theory of structural dissociation of personality in a coherent, clinically useful, and biopsychosocial framework. Our results suggest that both area-level and individual environmental risk factors are involved in the onset and poor prognosis of psychotic disorders. They open perspectives for new therapeutic strategies.

Keywords : psychotic disorders, environmental risk factors, childhood traumas, epidemiology, dissociation.

Table des matières

Remerciements	3
Résumé	5
Résumé en anglais	6
Table des matières	7
Liste des tableaux	10
Liste des figures	11
Liste des annexes.....	12
Introduction	13
Première partie. Modèles bio-psycho-sociaux de l'étiopathogénie des troubles psychotiques	26
I. Modèles étiopathogéniques actuels des troubles psychotiques.....	27
I.1 Le modèle socio-développemental-cognitif.....	27
I.2 Le modèle de la sensibilisation au stress.....	30
I.3 Facteurs de risque environnementaux, sensibilisation et étiopathogénie des troubles psychotiques.....	32
I.3.1 Facteurs de risques périnataux	32
I.3.2 Fragilité économique.....	33
I.3.3 Migration et ethnicité	34
I.3.4 Traumatismes infantiles	35
I.3.5 Consommation de cannabis.....	36
I.3.6 Liens avec le modèle socio-développemental-cognitif.....	36
II. Intérêts et limites de ces modèles	38
Deuxième partie. Approche épidémiologique des facteurs de risque environnementaux populationnels	40
I. Présentation et objectifs	41
II. Prévalence des troubles psychotiques – Aperçu général.....	42
III. Facteurs de risque environnementaux associés à la prévalence des troubles psychotiques	60
IV. Facteurs associés avec l'incidence des troubles psychotiques	79
V. Synthèse des apports des données épidémiologiques (Etudes 1, 2 et 3).....	95
Troisième partie. Facteurs de risque environnementaux individuels – Focus sur les traumatismes infantiles	97

I.	L'intérêt de l'étude des traumatismes infantiles dans l'étiopathogénie des troubles psychotiques	98
II.	Identification des aspects des traumatismes associés à la survenue des troubles psychotiques	103
III.	Les traumatismes infantiles comme facteur modificateur des troubles psychotiques	122
IV.	Synthèse des apports des données de nos recherches cliniques (Etudes 4 et 5).....	136
Quatrième partie Apports de la théorie de la dissociation structurelle de la personnalité dans la compréhension de l'étiopathogénie des troubles psychotiques.....		139
I.	Présentation et objectifs	140
II.	Vers une psychologie janétienne des psychoses	142
II.1	Introduction	142
II.2	Stratégie de recherche	144
II.3	Les modèles actuels de l'étiopathogénie des psychoses	145
II.3.1	Des modèles psychogènes et biologiques (monofactoriels) vers les modèles bio-psycho-sociaux (multifactoriels et interactionnels).....	145
II.3.2	Des modèles bio-psycho-sociaux aux modèles socio-neuro-développementaux	147
II.3.3	Intégration du rôle des traumatismes infantiles dans la survenue des troubles psychotiques.....	148
II.3.4	Convergence entre les modèles du champ du psychotraumatisme et ceux du champ socio-neuro-développemental des psychoses	149
II.4	La théorie de la dissociation structurelle et les troubles psychotiques.....	154
II.4.1	Présentation générale.....	154
II.4.2	Les troubles psychotiques appréhendés sous le prisme de la théorie de la dissociation structurelle de la personnalité.....	158
II.4.3	Vers une psycho(patho)logie janétienne des psychoses ?	161
II.5	Implications théoriques et thérapeutiques	163
II.5.1	Implications théoriques	163
II.5.2	Implications thérapeutiques.....	164
II.6	Discussion	165
II.6.1	Limites.....	165
II.6.2	Recherches futures	166
II.6.3	Conclusion.....	167
Cinquième partie. Synthèse de nos études, discussion générale et perspectives		168

I. Démarche épidémiologique : articles n°1, 2, et 3	171
I.1 Synthèse des résultats.....	171
I.2 Discussion, limites et perspectives.....	172
II. Approche clinique : articles n° 4 et 5	174
II.1 Synthèse des résultats.....	174
II.2 Discussion, limites et perspectives.....	175
III. Approche psychopathologique : article n°6	178
III.1 Synthèse des résultats.....	178
III.2 Discussion, limites et perspectives.....	179
IV. Perspectives thérapeutiques et de recherche	182
IV.1 Vers de nouvelles prises en charge des troubles psychotiques ?.....	182
IV.2 Recherches à venir	184
Conclusion.....	186
Annexes	223
Résumé	279
Résumé en anglais	279

Liste des tableaux

Tableau 1. Résumé des publications et articles.....	25
Tableau 2. Taux de prévalence bruts par sexe et par tranche d'âge.....	52
Tableau 3. Nombre de cas et prévalences par sexe et par tranche d'âge	70
Tableau 4. Comparaison des modèles fréquentistes	72
Tableau 5. Comparaison des modèles bayésiens	73
Tableau 6. Caractéristiques démographiques et cliniques des cas inclus dans les analyses ...	88
Tableau 7. Caractéristiques des IRIS de l'aire de recensement	88
Tableau 8. Variation spatiale du nombre de cas et des RR non-lissés et lissés des psychoses	90
Tableau 9. Prévalence des traumatismes infantiles, et OR (95% CI) pour le statut de patient en fonction du type de traumatisme infantile.....	111
Tableau 10. Prévalence des traumatismes infantiles et OR (95% CI) pour le statut de patient en fonction de l'âge de première exposition aux traumatismes infantiles	112
Tableau 11. Prévalence des traumatismes infantiles et OR (95% CI) pour le statut de patient en fonction de l'auteur des traumatismes infantiles	113
Tableau 12. Prévalence des traumatismes infantiles et du soutien social et OR (95% CI) pour le statut de patient en fonction des traumatismes infantiles et du soutien social	114
Tableau 13. Description sociodémographique et clinique de l'échantillon	129
Tableau 14. Coefficients de régression (β) des traumatismes infantiles et du cannabis prédisant le cours de la maladie, les caractéristiques cliniques et psychosociales	130

Liste des figures

Figure 1. Modèle socio-développemental-cognitif de Howes et Murray (2014).....	28
Figure 2. Modèle de la sensibilisation au stress (Collip et al., 2008).....	31
Figure 3. Médecins présents dans l'aire de recrutement et leur participation à l'étude	50
Figure 4. Provenance des cas recensés	51
Figure 5. Taux de prévalence bruts (pour 1 000) par sexe et tranche d'âge	52
Figure 6. Estimation du nombre de cas et prévalence de la psychose traitée à Créteil.	54
Figure 7. Prévalence brute des troubles psychotiques traités estimée par semaine	55
Figure 8. Carte des rapports de taux de prévalence (i.e. rapport des taux de prévalence observés par IRIS sur les taux attendus par IRIS ¹)	71
Figure 9.a et 9.b. Cartes des rapports des valeurs observées sur les valeurs attendues des meilleurs modèles fréquentiste (a) et bayésien (b).....	73
Figure 10. Les sept villes et les IRIS de l'aire de recensement et les IRIS qui les constituent	84
Figure 11. Estimations des RR postérieurs	91
Figure 12. Intégration des données de nos travaux épidémiologiques au modèle socio- développemental-cognitif.....	96
Figure 13. Intégration des données de l'Etude 4 au modèle socio-développemental-cognitif	120
Figure 14. Modèle socio-développemental-cognitif intégrant les effets spécifiques des traumatismes infantiles.....	137
Figure 15. Modèle socio-développemental-cognitif intégrant les résultats de nos études....	179

Liste des annexes

Annexe 1. Fiche de recensement des cas prévalents	224
Annexe 2. Fiche de recensement des cas incidents	226
Annexe 3. Matériel Supplémentaire 1. Cartes des taux d'incidence standardisés pour les troubles psychotiques au sens large et non-affectifs.	227
Annexe 4. Matériel Supplémentaire 2. Comparaison des modèles bayésiens pour les troubles psychotiques au sens large et non-affectifs	228
Annexe 5. Articles originaux présentés dans ce travail de thèse	229
Annexe 6. Curriculum Vitae	276

Introduction

Présentation et étapes préliminaires à cette thèse

Cette thèse sur articles¹ s'est construite à partir d'un travail de recueil de données que nous avons été amené à effectuer dans le cadre d'une recherche internationale multicentrique (European Network of National Networks studying Gene-Environment Interactions in Schizophrenia (EU-GEI), 2014). Elle est le reflet de notre parcours professionnel, initié en novembre 2013 au sein de l'équipe 15 « Neuropsychiatrie translationnelle » de l'Institut Mondor de Recherche Biomédicale (IRMB), INSERM U955, que dirige Jorge Boczkowski. L'équipe 15 est co-dirigée par le Pr Marion Leboyer et le Dr Stéphane Jamain. Nous avons ensuite poursuivi notre parcours au sein du pôle de psychiatrie et d'addictologie de l'hôpital Albert Chenevier, en tant que psychologue clinicien, et enfin au sein de l'université de Tours, en tant qu'attaché temporaire d'enseignement et de recherche.

Dans le cadre de l'activité de recueil de données pour le projet EU-GEI, nous avons eu l'opportunité de rencontrer des personnes souffrant de troubles psychotiques. Ces séances nous ont permis d'appréhender l'environnement physique et social dans lequel les participants ont évolué et vivent actuellement. Beaucoup ont rapporté avoir été confrontés, à différents moments de leur vie, à divers facteurs de stress social et interpersonnel. Plus spécifiquement, une proportion importante de ces personnes rapportait avoir vécu des expériences traumatiques au cours de leur enfance ou de leur adolescence.

Au fur et à mesure des inclusions de patients dans des protocoles de recherche s'intéressant aux facteurs de risque environnementaux, d'autres associations ont émergé. Par exemple, les personnes exposées à des expériences violentes tôt dans leur vie semblaient avoir un parcours de soins plus complexe, marqué par plus de rechutes. Les symptômes dont elles souffraient semblaient parfois liés, plus ou moins directement, à leurs expériences traumatiques.

Ces observations empiriques forment l'étape préliminaire de la démarche de recherche présentée dans ce travail de thèse. Elles ont soulevé plusieurs questions sur l'implication d'événements de vie et sur celui du contexte social de vie dans la survenue et le maintien des troubles psychotiques.

¹ Les articles issus de nos propres recherches sont présentés dans un texte encadré et correspondent à une traduction littérale, excepté pour l'article n°3. Les articles originaux sont présentés en Annexes.

Ces questions sont explorées dans ce travail, dans les deuxième, troisième et quatrième parties. Elles sont à la base des modèles d'interactions entre gènes et environnement (GxE), modèles actuels sur lesquels s'appuient la majorité des travaux de recherche sur l'étiopathogénie des troubles psychotiques. Avant de présenter ces modèles récents, il semble utile de préciser ce que nous entendons en tant troubles psychotiques et de faire un rapide historique des modèles dans ce domaine.

Définition des troubles psychotiques et prévalance

Les troubles psychotiques sont des troubles psychiatriques caractérisés par un ensemble de cinq dimensions de symptômes : les symptômes positifs (e.g. idées délirantes, hallucinations), négatifs (e.g. affects émoussés, repli social, apragmatisme), désorganisés (e.g. trouble du cours de la pensée, bizarreries comportementales), dépressifs et maniaques (American Psychiatric Association, 2013; Demjaha et al., 2009). Les chercheurs et les cliniciens distinguent différentes entités cliniques en fonction de l'intensité de chacune des cinq dimensions. La principale distinction se situe au niveau des dimensions affectives, avec d'un côté les troubles psychotiques affectifs (TPA ; i.e. trouble bipolaire et épisode dépressif majeur avec caractéristiques psychotiques, où prédominent respectivement les dimensions maniaques et dépressives) et de l'autre les troubles psychotiques non-affectifs (TPNA ; i.e. la schizophrénie et les troubles apparentés tels que les troubles schizophréniformes et les troubles psychotiques brefs), où prédominent les trois autres dimensions de symptômes. Les troubles schizoaffectifs sont des troubles où les cinq dimensions de symptômes peuvent être présentes à des degrés d'intensité similaires (van Os & Kapur, 2009).

Ce sont des troubles fréquents. La prévalence sur la vie entière est estimée à 4.00 cas pour 1 000 (10^e décile = 1.83 – 90^e décile = 11.55) (Saha et al., 2005) et l'incidence est estimée entre 10.2 et 22.0 pour 100 000 personnes*année (van Os & Kapur, 2009). Cependant, ces chiffres varient en fonction de plusieurs paramètres (Saha et al., 2005), par exemple selon la définition des troubles psychotiques adoptée par les auteurs (e.g. inclusion des patients souffrant de schizophrénie uniquement ou de troubles psychotiques au sens large), la durée ou le lieu où les études ont été conduites (Goldner, Hsu, Waraich, & Somers, 2002).

Historique des modèles

Plus d'un siècle a passé depuis qu'Emil Kraepelin (1909) a introduit la notion de *Dementia Praecox* et qu'Eugen Bleuler (1911) a proposé le terme de *Schizophrénie*. Cependant, notre compréhension de l'étiopathogénie des troubles psychotiques reste partielle. Plusieurs modèles se sont succédés au fil du temps, et ont été remis en cause face à l'accumulation de données montrant leurs limites. Les premiers modèles étaient monofactoriels et se divisaient en deux grandes catégories : les modèles (socio)psychologiques d'une part et les modèles biologiques d'autre part.

Un modèle (socio)psychologique qui a eu une influence importante est celui de la mère schizophrénogène (Fromm-Reichmann, 1948). Ce modèle postulait que les interactions entre un nourrisson (puis un enfant) et une mère qui ne remplit pas les besoins affectifs de son enfant participent à la formation d'une vulnérabilité aux troubles psychotiques. Au fur et à mesure des interactions où ses besoins de chaleur affective ne sont pas comblés, l'enfant développe une sensibilité interpersonnelle (e.g. peur, méfiance et rejet des autres) qui finira par s'inscrire à long terme dans son fonctionnement psychologique (e.g. repli autistique, idées délirantes de persécution). Ce modèle est resté célèbre notamment à cause de la stigmatisation et de la culpabilisation des mères de patients souffrant de schizophrénie étaient rendues responsables de la maladie de leur enfant.

Toujours dans les années 1950, Gregory Bateson (1956) a publié ses travaux sur la communication entre les membres d'un même groupe social (e.g. famille) et sa modélisation de la schizophrénie. Selon Bateson, ce que nous appelons schizophrénie est le résultat d'une impasse communicationnelle, qu'il appelle double lien, dans laquelle deux injonctions contradictoires sont adressées simultanément à une même personne mais par deux canaux de communication différents (e.g. une mère qui demande à son fils de s'approcher d'elle pour lui faire un câlin mais qui se raidit et montre des signes de malaise dès que l'enfant s'approche trop). Quelle que soit la réponse adoptée par la personne qui est en situation de double lien, elle ne pourra pas satisfaire l'ensemble des demandes. Selon Bateson, une solution pour se sortir de ce paradoxe interpersonnel est d'adopter un comportement qui pourrait correspondre à ce que l'on nomme aujourd'hui des symptômes psychotiques. La théorie du double lien s'est développée et a connu son essor pendant les années 1970, notamment avec le mouvement de l'antipsychiatrie (Laing & Esterson, 1972; Szasz, 1974). Dans cette perspective théorique, les

troubles psychotiques étaient alors compris comme une tentative d'adaptation du patient à son environnement communicationnel particulier.

Face aux modèles psychologiques des troubles psychotiques, des chercheurs inspirés par les travaux de Kraepelin ont porté leur attention sur la physiopathologie des troubles psychotiques, avec une attention particulière pour les altérations du fonctionnement cérébral (Compton & Guze, 1995a). Nous pouvons dire que ces travaux pionniers ont initié ceux qui, plus tard, s'inscrivent dans le champ de la recherche biomédicale et de la médecine basée sur les preuves (*evidence-based medicine* ; EBM). Le paradigme kraepelinien postule un nombre limité d'entités diagnostiques discrètes, chacune étant associée avec un syndrome ou une séquence de syndromes. Les tableaux cliniques sont stables dans le temps et, enfin, il est possible de faire des liens entre les symptômes cliniques observés et des processus physiopathologiques sous-jacents (McGorry, 1991). La dichotomie kraepelinienne entre les troubles bipolaires et la schizophrénie vient de ce postulat. Les études menées auprès de familles de patients, d'enfants adoptés et de jumeaux ont apporté des arguments en faveur d'une origine génétique des troubles psychotiques (Kessler, 1980). En parallèle, la découverte de l'action de la chlorpromazine sur le système dopaminergique (Delay, Deniker, & Harl, 1952) et de ses effets bénéfiques chez les patients souffrant de troubles psychotiques, notamment sur la réduction de leurs symptômes positifs, a conduit au développement de l'hypothèse dopaminergique de ces troubles. Avec les avancées technologiques permettant l'apparition du scanner, de l'imagerie par résonance magnétique, et de la sophistication du séquençage de l'ADN, les travaux de recherche en génétique et en imagerie cérébrale ont eu à leur disposition des outils de plus en plus performants et précis. Les chercheurs ont eu l'opportunité de poursuivre les investigations sur la physiopathologie du système nerveux central chez les personnes souffrant de schizophrénie et sur les gènes impliqués dans son développement.

Ces modèles monofactoriels se sont longtemps affrontés. Cependant, aucun d'entre eux, qu'il soit orienté complètement vers la psychologie, l'environnement, ou encore vers la biologie n'a permis de comprendre de manière exhaustive l'étiologie des troubles psychotiques. De plus, aucun n'a réussi à intégrer de façon satisfaisante les données des modèles rivaux. Pour faire face à cela, de nouveaux types de modèles ont vu le jour. Il s'agit des modèles d'interaction entre facteurs biologiques et environnementaux. Les facteurs de risque environnementaux (FRE) ont longtemps été relégués au statut de simple déclencheur d'un trouble induit par une vulnérabilité d'origine biologique qui se serait déclarée tôt ou tard (Andreasen, 2000). Cependant, les limites des travaux en biologie (e.g. difficulté à identifier un gène puis un

ensemble de gènes responsables de la survenue des troubles psychotiques) et en psychologie (e.g. difficulté à intégrer les données des modèles biologiques) ont amené à un changement de paradigme.

À partir des années 1960, quelques auteurs ont proposé des modèles d'interaction qu'aujourd'hui nous pourrions appeler des modèles d'interaction entre gènes et environnement (GxE). Un des premiers modèles a été proposé par Meehl. Il postule que chez les porteurs d'une mutation génétique particulière, celle-ci est à l'origine d'un défaut d'intégration neurale prédisposant à la schizophrénie qu'il nomme schizotaxie. Selon Meehl, les individus schizotaxiques qui ont des interactions avec une mère schizophrénogène sont les plus susceptibles de développer une schizophrénie (Meehl, 1962, 1989). Au contraire, les individus schizotaxiques qui évoluent dans un environnement où les figures parentales sont chaleureuses, et répondent de façon cohérente et stable dans le temps aux besoins de l'enfant, ne développent pas de schizophrénie mais présentent tout de même des traits de personnalité schizotypiques (i.e. psychose non-décompensée).

Au début des années 1970, Zubin propose à son tour l'intégration de modèles de différentes disciplines (e.g. épidémiologie sociale, psychologie, physiologie, génétique, neurologie) et qui, isolément, donnent une explication partielle de la psychose (Zubin, 1972). Il insiste alors sur deux points : le premier est l'absence d'existence d'un facteur nécessaire et suffisant permettant d'expliquer seul la survenue d'un trouble psychotique (ou d'un autre trouble psychopathologique) ; le second est l'importance de l'interaction entre plusieurs facteurs de risque pour expliquer celle-ci. Dans la continuité de ce travail, il propose avec Spring le modèle vulnérabilité-stress de la schizophrénie (Zubin & Spring, 1977). Ce modèle postule que l'interaction entre une vulnérabilité à la schizophrénie et des facteurs de stress permet d'expliquer la survenue de la maladie. La vulnérabilité à la schizophrénie est conjointement innée et acquise. La partie innée est d'origine génétique tandis que l'origine de la partie acquise est à mettre en lien avec des facteurs de stress environnementaux tels que des complications périnatales, des traumatismes infantiles ou d'autres événements de vie aversive. La vulnérabilité est comprise comme une capacité à faire face de façon plus ou moins souple à des contraintes environnementales (i.e. facteurs de stress). Les capacités d'adaptation, en partie innées et en partie acquises au fil des interactions avec l'environnement, seront fonction de la capacité de l'individu à conserver une homéostasie suffisante face aux sollicitations de l'environnement. Ce dernier influera également selon qu'il sera ressourçant ou non. Si les

capacités d'adaptation de l'individu sont débordées, il développera alors un premier épisode psychotique.

Au début des années 1990, de nouvelles données épidémiologiques apportent une nouvelle dimension aux modèles GxE. Tout d'abord, une surreprésentation d'exposition à des facteurs de risque périnataux (e.g. des complications obstétricales telles qu'une naissance par césarienne, un poids faible à la naissance, une hypoxie fœtale, une grippe chez la mère pendant la grossesse) est observée parmi les personnes qui ont développé un trouble psychotique à l'âge adulte. Ensuite, les enfants qui, plus tard, développeront un trouble psychotique, présentent plus souvent des retards développementaux légers dans les domaines cognitif, social et moteur. Enfin, des altérations cérébrales (e.g. élargissement ventriculaire, réduction du volume de matière grise corticale) sont déjà présentes au début de la maladie (Lewis & Murray, 1987). Ces observations ont servi de base au modèle neurodéveloppemental de la schizophrénie (Murray, O'Callaghan, Castle, & Lewis, 1992). Les auteurs de ce modèle envisagent la schizophrénie comme un trouble neurodéveloppemental. Son déclenchement résulte d'altérations du développement du système nerveux central précocément présentes dans la vie de l'individu. Très tôt dans le développement de celui-ci, avant même sa naissance, l'interaction entre une vulnérabilité d'origine génétique et l'exposition à des facteurs de risque environnementaux périnataux va entraîner une déviance du développement neuronal chez le nourrisson et le jeune enfant. Cliniquement, cette altération du développement se traduira par des retards cognitifs, sociaux et moteurs légers pendant l'enfance. Ces anomalies légères du développement sont observables tôt dans la vie des individus qui développeront un trouble psychotique à l'âge adulte.

Les travaux sur les liens entre les émotions exprimées au sein des familles de patients, menés à la fin des années 1980 et jusque dans les années 1990, ont permis à la recherche en psychologie de refaire surface dans le champ des troubles psychotiques. Selon les tenants de ce modèle, les relations interpersonnelles au sein d'une famille avec un membre qui a développé un trouble psychotique sont marquées par des critiques, de l'hostilité, ou encore le surinvestissement émotionnel du membre de la famille qui souffre de trouble psychotique (Lefley, 1992). Cependant, le spectre de la théorie de la mère schizophrénogène et de la stigmatisation des familles planait toujours et a entravé le plein développement de ce champ de recherche.

Modèles d'interactions Gènes x Environnement (GxE) actuels

Ainsi, actuellement, ces modèles d'interaction GxE sont donc les modèles étiopathogéniques les plus employés pour expliquer la survenue et le maintien des troubles psychotiques. Des travaux d'épidémiologie rigoureux ont permis l'identification de plusieurs facteurs de risque environnementaux (voir Partie 1). Leur incorporation aux modèles biologiques a permis une meilleure appréhension de l'étiopathogénie des troubles psychotiques.

Actuellement, les seuls modèles psychologiques qui font l'objet de publications internationales et qui prennent en compte les données des modèles GxE sont des modèles cognitifs (Freeman & Garety, 2014; Garety, Kuipers, Fowler, Freeman, & Bebbington, 2001). Ces modèles mettent en avant les biais de traitement de l'information identifiés chez les personnes qui souffrent de troubles psychotiques, par exemple le biais de saut aux conclusions (Dudley, Taylor, Wickham, & Hutton, 2016), qui sous-tendent (principalement) les symptômes psychotiques positifs.

Les modèles GxE ouvrent d'importantes perspectives mais aussi de nombreuses questions. Il s'agit en effet d'identifier les différents facteurs de risque biologiques et environnementaux ainsi que leurs interactions pertinentes qui permettront de mieux comprendre l'apparition des troubles psychotiques. D'un point de vue méthodologique, cela suppose de faire appel à des échantillons très importants et à des méthodes statistiques complexes.

Certains projets de recherche se sont proposés d'identifier de telles interactions GxE mais aussi entre facteurs de risque environnementaux (ExE) pour éclairer l'étiopathogénie des troubles psychotiques. C'est notamment le cas du projet EU-GEI, présenté plus haut (EU-GEI, 2014).

Rationnel de notre démarche de recherche

En plus des observations faites lors des inclusions de patients dans EU-GEI, que nous avons évoquées plus haut, le choix de l'étude des facteurs de risque environnementaux, et notamment des traumatismes infantiles, a été motivé par la conjonction de plusieurs autres facteurs.

Premièrement, en 2014, la recherche des liens entre exposition à des expériences traumatiques d'une part et survenue et maintien de troubles psychotiques d'autre part en était à ses balbutiements. Plusieurs études avaient été menées, principalement au Royaume-Uni, aux Pays-Bas, et d'autres pays européens, montrant pour la grande majorité une association entre traumatismes infantiles et troubles psychotiques. A notre connaissance, aucune étude récente

portant sur des données françaises n'a été publiée sur ce sujet. Au-delà, seuls quelques modèles spéculatifs proposaient d'expliquer cette association. L'intérêt de ces modèles était qu'ils conjuguèrent des facteurs biologiques et environnementaux et (en de rares occasions) psychologiques. Dans ce travail, nous nous sommes d'abord attelé à une description précise de la population de patients souffrant de troubles psychotiques au sein de Créteil, une zone géographique fortement urbanisée en France (Etude 1 : Szoke et al., 2015). Nous nous sommes ensuite intéressé particulièrement aux facteurs environnementaux populationnels, c'est-à-dire qui concernent une zone géographique (Etudes 2 et 3 : Pignon et al., 2016 ; Szoke et al., 2016).

Deuxièmement, les traumatismes infantiles sont des facteurs de risque pour de nombreux troubles psychologiques, psychiatriques et somatiques (Lanius, Vermetten, & Pain, 2010; Pérez-Fuentes et al., 2013). En cela, ils sont des facteurs de risque robustes, mais ils manquent de spécificité. Peu de travaux leur sont consacrés dans le champ de la recherche sur les psychoses alors qu'ils sont beaucoup plus étudiés dans d'autres champs (e.g. état de stress post-traumatique, trouble de la personnalité borderline, études en pédopsychiatrie). Nous avons donc poursuivi notre démarche avec l'étude de facteurs de risque individuels, c'est-à-dire auxquels les individus sont directement exposés, avec un focus sur les traumatismes infantiles (Etudes n°4 et 5 : Baudin et al., 2016 ; 2017). Le soutien de la fondation FondaMental, qui a récompensé d'un Prix Face le projet à l'origine de l'Etude n°5, a permis une avancée considérable de ce travail de thèse.

Troisièmement, les recherches menées dans le champ des psychotraumatismes offrent aujourd'hui des grilles de compréhension des symptômes observés chez les survivants de traumatismes. Un de ces modèles intègre des données issues à la fois de la physiologie et de la psychologie du stress traumatique. Il s'agit de la théorie de la dissociation structurelle de la personnalité (van der Hart, Nijenhuis, & Steele, 2010). Cette théorie modélise les effets délétères des traumatismes dans le corps et dans le psychisme. Il semble intéressant de pouvoir incorporer ces données psychologiques à des modèles étiologiques des psychoses qui concernent des personnes qui ont pour beaucoup été confrontées à des expériences traumatiques. Cela pourrait permettre de répondre à certaines questions encore en suspens et que les modèles actuels n'arrivent pas à résoudre. Cette étude constitue la dernière étape de notre travail de thèse (Baudin & Réveillère, article soumis).

Enfin, très peu d'articles ont publié des résultats issus de données françaises dans le domaine des facteurs de risque environnementaux des troubles psychotiques, ce que nous nous proposons de faire.

Objectifs

Nous avons donc initié ce travail avec plusieurs objectifs.

1. Notre premier objectif était d'identifier des facteurs de risque environnementaux associés à la survenue, le maintien, voire l'aggravation des troubles psychotiques, dans un contexte français. Nous avons particulièrement mis l'accent sur l'étude des effets des traumatismes infantiles, un facteur de risque représentant une exposition importante au stress tôt dans la vie de l'individu.

2. Notre deuxième objectif était de proposer un raffinement des modèles étiopathogéniques des troubles psychotiques déjà existants. Il s'agira principalement ici d'intégrer des données issues de la recherche en psychologie aux modèles socio-développemental-cognitif d'une part et de la sensibilisation au stress d'autre part (voir plus bas) afin de proposer un modèle bio-psycho-social intégrant aussi la dimension développementale.

Afin de répondre à nos objectifs, notre démarche a suivi le plan suivant :

Dans une première partie théorique, nous allons présenter des modèles étiopathogéniques des troubles psychotiques qui font référence actuellement. Il s'agit de modèles bio(psycho)sociaux, intégrant les données issues de la recherche dans différents domaines de la biologie et de la médecine (e.g. génétique, imagerie cérébrale, neurologie) et de l'épidémiologie (e.g. implication de facteurs de risque environnementaux). Nous nous sommes appuyé sur les modèles socio-développemental-cognitif (Howes & Murray, 2014; Murray, Bhavsar, Tripoli, & Howes, 2017) et de la sensibilisation au stress (Collip, Myin-Germeys, & Van Os, 2008). Bien que nous nous soyons restreint à ces deux modèles, il est à noter que d'autres modèles étiopathogéniques ont été proposés, inspirés des travaux en neurosciences (Brennand, Simone, Tran, & Gage, 2012), ou encore en génétique (O'Tuathaigh, Moran, & Waddington, 2013).

Dans une deuxième partie, nous avons adopté une méthodologie épidémiologique, avec un double objectif. Nous avons cherché dans un premier temps à appréhender la population de personnes souffrant de troubles psychotiques au sein d'une zone urbaine en France. Ce travail

a fait l'objet d'une publication (les articles présentés dans ce travail de thèse sont résumés dans le Tableau 1) :

- Article 1, publié dans le journal *BMC Psychiatry* (Szöke et al., 2015).

Dans un deuxième temps, nous avons exploré les effets de facteurs de risque environnementaux populationnels sur la prévalence (Article 2) et sur l'incidence (Article 3) des troubles psychotiques :

- Article 2, publié dans *Scientific Reports* (Pignon et al., 2016) ;
- Article 3, publié dans *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology* (Szoke et al., 2016).

Ces travaux nous ont permis de mieux cibler les facteurs de risque environnementaux populationnels impliqués dans la survenue (étude d'incidence) et le cours de la maladie (étude de prévalence).

Dans une troisième partie, nous avons changé la focale pour nous inscrire dans une perspective de recherche clinique. Nous nous sommes penché sur l'implication des traumatismes infantiles dans la survenue, et le maintien des troubles psychotiques. Pour cela, nous nous sommes intéressé d'abord aux caractéristiques les plus pertinentes des traumatismes infantiles qui ont un lien significatif avec la survenue d'un trouble psychotique. Ce travail a fait l'objet d'une publication :

- Article 4, publié dans la revue *Child Abuse and Neglect* (Baudin et al., 2017).

Ensuite, nous nous sommes intéressé aux effets des traumatismes infantiles et de la consommation problématique de cannabis sur le cours évolutif des troubles psychotiques (début des troubles, nombre d'hospitalisations, caractéristiques cliniques et retentissement psychosocial) ainsi que sur leurs interactions. Ce travail (Article 5) a également fait l'objet d'une publication :

- Article 5, publié dans la revue *Schizophrenia Research* (Baudin et al., 2016).

Enfin, dans une quatrième partie, nous sommes revenu vers une partie théorique. A la lumière des apports théorique, épidémiologique et clinique de nos travaux, nous avons trouvé pertinent de les intégrer au sein d'un modèle psychopathologique issu du champ du psychotraumatisme :

la théorie de la dissociation structurelle de la personnalité (van der Hart et al., 2010). Cela vise à permettre une meilleure compréhension de l'étiologie des troubles psychotiques. Nous avons développé, à travers un article théorique utilisant la méthode de la revue de la littérature (Article 6, soumis) en quoi la dissociation structurelle de la personnalité permet de faire des liens pertinents entre l'exposition à des traumatismes infantiles et le développement et le maintien de troubles psychotiques à l'âge adulte. Nous avons abordé, enfin et surtout, la manière dont ce modèle permet d'intégrer, de manière cohérente, la dimension psychologique aux modèles socio-développemental et de sensibilisation au stress des troubles psychotiques. Ce modèle a pour ambition d'être explicatif de la survenue et du maintien des troubles psychotiques non-affectifs (TPNA). Enfin, nous avons présenté quelques pistes thérapeutiques qu'offre ce modèle bio-psycho-social ainsi que les nouvelles perspectives de recherches qu'il génère.

Tableau 1. Résumé des publications et articles

Article n°1, publié dans *BMC Psychiatry* (Impact Factor : 2.613)

Szöke, A., **Baudin, G.**, Saba, G., Pignon, B., Richard, J.-R., Leboyer, M., & Schürhoff, F. (2015). Prevalence of psychotic disorders in an urban area of France. *BMC Psychiatry*, 15(1). <https://doi.org/10.1186/s12888-015-0588-5>

Article n°2, publié dans *Scientific Reports* (Impact Factor : 4.259)

Pignon, B., Schürhoff, F., **Baudin, G.**, Ferchiou, A., Richard, J.-R., Saba, G., ... Szöke, A. (2016). Spatial distribution of psychotic disorders in an urban area of France: an ecological study. *Scientific Reports*, 6, 26190. <https://doi.org/10.1038/srep26190>

Article n°3, publié dans *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology* (Impact Factor : 2.922)

Szöke, A., Pignon, B., **Baudin, G.**, Tortelli, A., Richard, J.-R., Leboyer, M., & Schürhoff, F. (2016). Small area-level variation in the incidence of psychotic disorders in an urban area in France: an ecological study. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 51(7), 951-960. <https://doi.org/10.1007/s00127-016-1231-6>

Article n°4, publié dans *Child Abuse and Neglect* (Impact Factor : 2.293)

Baudin, G., Szöke, A., Richard, J.-R., Pelissolo, A., Leboyer, M., & Schürhoff, F. (2017). Childhood trauma and psychosis: Beyond the association. *Child Abuse & Neglect*, 72, 227-235. <https://doi.org/10.1016/j.chiabu.2017.08.003>

Article n°5, publié dans *Schizophrenia Research* (Impact Factor : 3.986)

Baudin, G., Godin, O., Lajnef, M., Aouizerate, B., Borna, F., Brunel, L., ... Schürhoff, F. (2016). Differential effects of childhood trauma and cannabis use disorders in patients suffering from schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 175(1-3), 161-167. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2016.04.042>

Article n°6, soumis au *European Journal of Trauma and Dissociation* (pas d'Impact Factor)

Baudin, G., & Réveillère, C. (2018). Vers une psychologie janétienne des troubles psychotiques ? Article soumis.

Première partie.

Modèles bio-psycho-sociaux de
l'étiopathogénie des troubles psychotiques

I. Modèles étiopathogéniques actuels des troubles psychotiques

Les modèles étiopathogéniques actuels des troubles psychotiques intègrent préférentiellement des données issues des champs de la biologie, de l'épidémiologie et, dans une moindre mesure, de la psychologie.

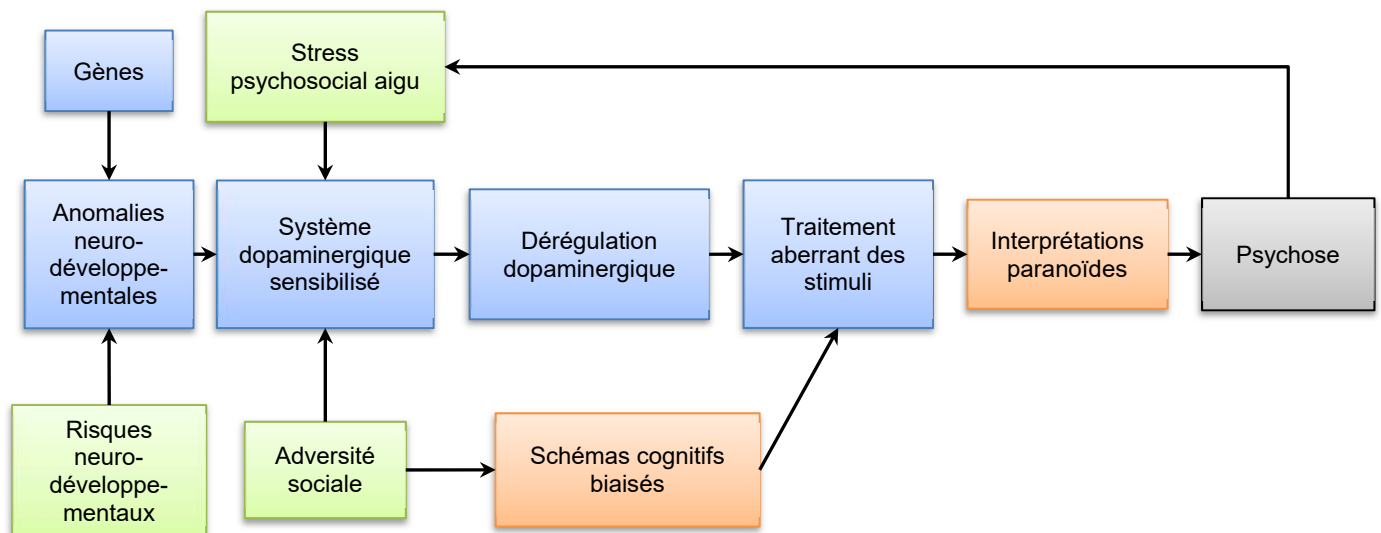
Dans cette partie, nous avons fait appel à deux modèles : le modèle socio-développemental-cognitif (Howes & Murray, 2014) et le modèle de la sensibilisation au stress (Collip et al., 2008). Le premier modèle décrit l'ensemble des interactions entre facteurs de risque biologiques innés (i.e. génétiques) et facteurs de risque environnementaux. Le deuxième modèle rend compte de l'amplification des effets délétères du stress sur l'organisme et le fonctionnement psychologique au cours du temps, et des difficultés à retourner vers un état de base prémorbide. Ce modèle nous a semblé pertinent pour un trouble considéré comme chronique. Nous avons ensuite présenté des facteurs de risque environnementaux qui ont fait l'objet de nombreux travaux. Nous avons proposé une articulation entre les deux modèles et ces facteurs de risque dont nous nous sommes servi comme base de travail tout au long de cette thèse.

I.1 Le modèle socio-développemental-cognitif

Le modèle socio-développemental-cognitif (Howes & Murray, 2014) s'inspire du modèle neuro-développemental (Murray et al., 1992) et du modèle de la dérégulation dopaminergique dans les troubles psychotiques (Howes & Kapur, 2009) (voir Figure 1). Il se propose d'expliquer l'étiologie des troubles psychotiques en intégrant les données de plusieurs domaines de recherche. On y retrouve les données issues de la recherche en génétique, neuro-imagerie, biologie moléculaire (représentés en bleu dans la Figure 1). Les facteurs de risque environnementaux sont également intégrés dans ce modèle (représentés en vert). La principale nouveauté est l'apparition dans ce modèle de processus psychologiques (représentés en orange).

Dans le modèle socio-développemental-cognitif, la survenue des troubles psychotiques est conditionnée par la présence de plusieurs facteurs de risque dont la nature, l'influence et les interactions varient au cours du temps (van Os, Kenis, & Rutten, 2010).

Figure 1. Modèle socio-développemental-cognitif de Howes et Murray (2014)



Une première interaction se situe entre les gènes et des facteurs de risque neurodéveloppementaux (interaction GxE). Ces facteurs de risque comprennent les risques gestationnels (e.g. infection de la mère par le virus de la grippe pendant le deuxième trimestre de grossesse) et périnataux (e.g. hypoxie fœtale, naissance par césarienne). Ces facteurs de risque qui interviennent très tôt dans l'existence de l'individu engendrent des stress biologiques, eux-mêmes entraînant des anomalies cérébrales, considérées comme responsables de la survenue de la maladie chez le jeune adulte. Cette première interaction GxE correspond au modèle neurodéveloppemental des troubles psychotiques (Murray et al., 1992).

La deuxième interaction intervient sur une période plus longue qui commence dans l'enfance et se poursuit jusqu'à l'âge adulte. Il s'agit d'interactions entre les anomalies neurodéveloppementales et des adversités sociales. Ces dernières représentent un large éventail de facteurs de risque environnementaux populationnels et individuels. Il peut s'agir de traumatismes infantiles, du statut socio-économique du foyer ou du quartier, du statut de migrant de l'individu ou du niveau de densité ethnique au sein du quartier (Brown, 2011). Lorsqu'une personne qui présente des anomalies neurodéveloppementales, (i.e. une vulnérabilité, au sens où Zubin et Spring (1977) l'avaient définie) est confrontée à des vecteurs de stress psychosocial, son système dopaminergique a tendance à se sensibiliser d'autant plus et d'autant plus vite.

En parallèle, l'exposition aux adversités sociales favorise le développement de schémas cognitifs biaisés. Ces schémas sont des croyances automatiques et rigides portées sur soi (e.g. « Je ne vauds rien », « Je suis faible ») ou sur les autres (e.g. « Les autres sont hostiles », « Les autres sont impitoyables ») qui ont une valence positive ou négative, qui sont constituées de souvenirs, émotions, cognitions, sensations. Ils sont constitués dans l'enfance ou l'adolescence,

sont enrichis tout au long de la vie au fil des expériences et sont significativement dysfonctionnels. Ils trouvent leur origine dans la confrontation répétée à des expériences délétères pendant l'enfance et l'adolescence (Young, Klosko, & Weishaar, 2005). Ces schémas se réactivent dans des situations similaires à celles qui ont participé à leur élaboration.

La sensibilisation du système dopaminergique fait le lit d'une dérégulation dopaminergique à long terme. L'hypothèse de la dérégulation dopaminergique est actuellement comprise comme la voie commune finale permettant de comprendre l'apparition des symptômes psychotiques (Howes & Kapur, 2009).

Cette dérégulation, lorsqu'elle interagit avec des schémas cognitifs biaisés, biaise l'orientation de l'attention et du traitement des informations internes et externes. Ce phénomène appelé *saillance aberrante* est lié à l'hyperstimulation des neurones dopaminergiques et à la libération élevée de dopamine (Howes & Nour, 2016; Kapur, 2003). La saillance aberrante s'exprime à deux niveaux. Le premier est une perturbation de l'attention portée aux traitements aberrants des stimuli internes (e.g. perceptions corporelles, émotions, cognitions) et externes (e.g. comportements des personnes autour de soi). Dans ce contexte, les hallucinations sont comprises comme le résultat d'une attention exagérée à des stimuli internes (e.g. émotions ou cognitions en ce qui concerne les hallucinations acoustico-verbales).

Le deuxième niveau fait intervenir des processus cognitifs et émotionnels et concerne le sens attribué aux perceptions aberrantes. Au-delà des processus attentionnels, le traitement de l'information peut être perturbé par des biais cognitifs. Chez les personnes qui souffrent de troubles psychotiques, plusieurs biais cognitifs ont été identifiés. Il s'agit de biais de confirmation (e.g. ne pas sortir de chez soi lorsqu'on se sent persécuté par l'extérieur), ou de difficultés à prendre en compte des pensées alternatives (e.g. les autres ne sont pas tous hostiles), ou de saut aux conclusions (e.g. conclure qu'une personne est hostile à partir de la seule information qu'elle vous a regardé avec insistance). Pour certains d'entre eux, ces biais cognitifs sont similaires à ceux identifiés chez les personnes qui souffrent de troubles anxieux. L'attribution de sens est un processus qui fait intervenir à la fois des cognitions mais aussi des émotions (e.g. peur) et des schémas de pensée (Freeman & Garety, 2014). L'interaction entre l'attention portée à des perceptions aberrantes et la signification qui leur est attribuée provoque finalement la survenue d'idées délirantes qui peuvent aborder les thèmes classiquement identifiés en psychiatrie (e.g. persécutif, mégalomane, messianique, fantastique).

Cette cascade de dysrégulations physiologiques (i.e. dopaminergiques), cognitives et émotionnelles peut être entretenue par un environnement défavorable. C'est notamment le cas lorsqu'un événement provoque un stress aigu chez l'individu dont le système dopaminergique est déjà sensibilisé. Le cas échéant, l'ensemble du processus se répète et la sensibilité s'accroît, rendant les facteurs environnementaux de plus en plus stressants.

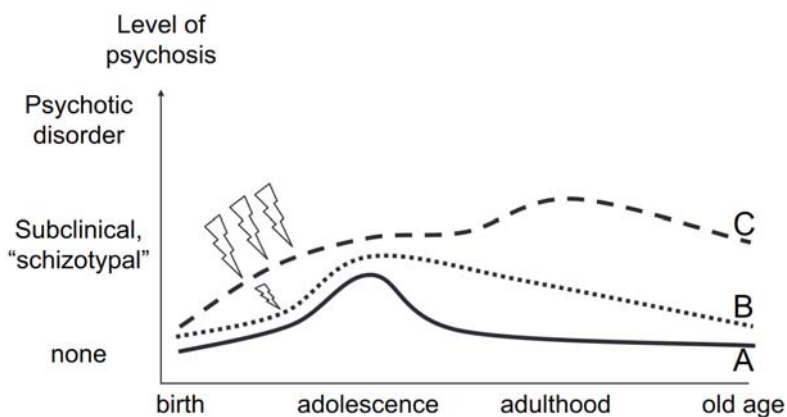
I.2 Le modèle de la sensibilisation au stress

Le modèle de la sensibilisation au stress est l'héritier des travaux de Hans Selye qui a postulé que face au stress (i.e. une sollicitation de l'environnement), l'organisme va mettre en place un ensemble de stratégies pour tenter de rétablir l'équilibre perturbé par l'environnement. Il a baptisé ces stratégies le syndrome général d'adaptation (Selye, 1936). Selye avait observé des changements physiologiques chez les patients (e.g. réactions inflammatoires, hausse de la température corporelle).

Le modèle de la sensibilisation au stress (voir Figure 2) rend compte des altérations que l'on peut observer chez des personnes exposées de façon répétée à des sources de stress. Comme l'avait proposé Selye (1956), ce modèle postule la survenue de modifications physiologiques pour faire face aux sollicitations de l'environnement, et des efforts de la part de l'organisme pour rétablir l'homéostasie. Dans le cas d'une menace détectée dans l'environnement social (e.g. menace par un agresseur), ces altérations peuvent se situer au niveau de l'axe corticotrope du stress (axe hypothalamus-hypophyse-surrénales ; axe HPA) afin de préparer l'organisme à répondre à cette menace (e.g. fuite ou combat).

La sensibilisation au stress est proposée comme processus intermédiaire entre les facteurs de risque et les dérégulations observées (i.e. du système dopaminergique, biais cognitifs, dysrégulation émotionnelle) chez les patients souffrant de troubles psychotiques.

Figure 2. Modèle de la sensibilisation au stress (Collip et al., 2008)



Au fur et à mesure des expositions à des vecteurs de stress, trois types de modifications interviennent. Premièrement, les réponses physiologiques et psychologiques gagnent en amplitude. Deuxièmement, le retour au niveau de base est de plus en plus compromis. Troisièmement, le seuil de déclenchement des réponses au stress est abaissé. Ainsi, chez un individu sensibilisé au stress, des événements d'intensité modérée ou légère pourraient déclencher les réponses au stress qu'ils n'auraient pas déclenché chez ce même individu qui n'aurait pas été sensibilisé (Collip et al., 2008).

Face à un stress mineur, l'individu A (cf. Figure 2) peut présenter des expériences psychotiques infra-cliniques isolées puis, une fois la source de stress disparue, ces expériences disparaissent. L'individu B, porteur d'une vulnérabilité aux troubles psychotiques, et lui aussi exposé à un stress mineur, connaît lui aussi des expériences psychotiques infra-cliniques, quoique d'intensité légèrement supérieures à celles de A. B aura plus de difficultés à revenir à son état de base que A. Enfin, l'individu C, lui aussi porteur d'une vulnérabilité, mais exposé à des stress intenses et éventuellement répétés dans les premières années de sa vie, risque plus de développer un trouble psychotique cliniquement significatif. Le retour à l'état de base est compromis, et l'exposition à d'éventuels stress, même mineurs pourraient exacerber les symptômes psychotiques.

Ces trois types de modification s'expriment à la fois au niveau physiologique et au niveau psychologique. Dans le cadre des troubles psychotiques, certains auteurs ont émis l'hypothèse que les expositions répétées à des expériences difficiles chez des personnes qui développeront un trouble psychotique augmentent la synthèse de dopamine et rendent les récepteurs dopaminergiques plus sensibles (Howes & Kapur, 2009). D'autres auteurs ont rapporté une hyperréactivité de l'axe HPA, impliquée dans les réponses physiologiques déployées par

l'organisme pour pouvoir faire face aux menaces (Read, Fosse, Moskowitz, & Perry, 2014; Read, Perry, Moskowitz, & Connolly, 2001).

En ce qui concerne la sensibilisation psychologique, plusieurs processus classiquement décrits peuvent correspondre à ce phénomène. Le modèle socio-développemental-cognitif intègre des modalités biaisées du traitement de l'information issues des modèles cognitifs de la psychose. Les biais cognitifs (e.g. saut aux conclusions, biais de confirmation ; Freeman & Garety, 2014) peuvent être compris comme des tentatives d'adaptation, apprises tout au long des expositions aux sollicitations de l'environnement et mises à contribution par l'individu de façon quasi-automatique. Il en va de même pour les schémas cognitifs, qui sont des souvenirs, émotions, cognitions, sensations orientant les comportements et se réactivant dans des contextes similaires à ceux qui ont participé à leur formation. Plusieurs études ont montré que les schémas cognitifs sont des médiateurs potentiels entre les expériences douloureuses subies pendant l'enfance et la survenue de symptômes psychotiques positifs chez des personnes qui n'ont pas encore développé de trouble (Appiah-Kusi et al., 2017; Fisher, Appiah-Kusi, & Grant, 2012). Tout comme les altérations physiologiques, les modifications psychologiques gagnent en amplitude et les individus ont de plus en plus de difficultés à revenir à l'homéostasie.

I.3 Facteurs de risque environnementaux, sensibilisation et étiopathogénie des troubles psychotiques

D'après le modèle socio-développemental-cognitif, l'environnement intervient tôt dans la vie comme médiateur du risque de développer un trouble psychotique. Différents facteurs environnementaux augmentent le risque de développer un trouble psychotique. L'amplitude de leurs effets délétères varient en fonction de l'âge du sujet (van Os et al., 2010). Ces facteurs, de nature diverse, sont répartis en deux grandes catégories : les facteurs de risque environnementaux populationnels (FREp) et les facteurs de risque environnementaux individuels (FREi). Les FREp ne concernent pas directement l'individu mais ils concernent l'environnement physique et/ou social dans lequel il évolue (e.g. taux de migrant, fragilité économique). Les FREi concernent directement l'individu (e.g. risques périnataux, traumatismes infantiles, consommation de cannabis).

I.3.1 Facteurs de risques périnataux

Dès la vie intra-utérine, des facteurs de stress environnementaux (au sens où Selye l'entend) viennent perturber le développement du système nerveux central (Howes & Murray, 2014). Des

études écologiques et de suivi de cohorte ont mis en évidence des liens entre l'infection de la mère par le virus de la grippe, de la rubéole, de l'herpès (Herpes Simplex Virus type 2 ; HSV-2) ou par le parasite *Toxoplasma gondii* et ce développement (Brown, 2011). Les différentes infections altéreraient le développement cérébral à travers différents mécanismes (e.g. la réponse immunologique, en interaction avec une vulnérabilité génétique, peut altérer la plasticité synaptique) (Brown & Derkits, 2010). Les résultats d'études de suivi de cohortes et d'études cas-témoins, synthétisés dans une méta-analyse (Cannon, Jones, & Murray, 2002), ont montré que l'exposition à des complications obstétricales (e.g. asphyxie du nourrisson, poids à la naissance inférieur à 2 500 grammes, diabète gestationnel) augmentent le risque de développer un trouble psychotique. Ces résultats correspondent à la première interaction décrite par le modèle socio-développemental-cognitif (i.e. GxE entre une vulnérabilité d'origine génétique et des facteurs de risque environnementaux qui viennent exacerber la vulnérabilité).

Plus tard dans la vie, d'autres facteurs environnementaux peuvent accroître le risque de développer un trouble psychotique. Nous présentons ici des facteurs qui ont bénéficié d'un volume conséquent de travaux : le statut socio-économique, le statut de migrant et l'ethnicité, les traumatismes infantiles, la consommation de cannabis. D'autres facteurs de risque pour les troubles psychotiques ont été identifiés (e.g. le niveau d'urbanisation, l'exposition à des facteurs de risque environnementaux physiques tels que la pollution de l'air, de l'eau, ou encore des sols) mais, dans un souci de clarté, nous ne présentons ci-dessous que ceux que nous avons étudiés dans des travaux présentés (Etudes n°2 à n°5) dans ce travail de thèse.

I.3.2 Fragilité économique

Les caractéristiques socio-économiques individuelle et populationnelle constituent des facteurs de risque pour les troubles psychotiques. Dans une étude de suivi de cohorte de 2.1 millions d'enfants suédois, l'exposition individuelle à un ensemble de marqueurs de désavantage social (e.g. être locataire, foyer monoparental, chômage, percevoir des aides sociales) a été associé avec un risque accru de développer un trouble psychotique à l'âge adulte (Wicks, Hjern, Gunnell, Lewis, & Dalman, 2005a). D'autres ont montré que les patients qui développent un premier épisode psychotique vivent dans les quartiers les plus défavorisés au moment de ce premier épisode (Kirkbride, Jones, Ullrich, & Coid, 2014). Cependant, la nature transversale de la plupart des travaux ne permet pas de conclure de façon certaine sur la présence de lien de causalité entre statut socioéconomique et développement subséquent d'un trouble psychotique (i.e. hypothèse de la causalité sociale). Certains ont avancé une hypothèse de causalité inverse

(i.e. hypothèse de la dérive sociale, ou *social drift*). En effet, les effets délétères des troubles psychotiques sur la cognition et la vie professionnelle limitent les moyens financiers des patients qui se retrouvent contraints à déménager dans des zones plus défavorisées mais plus abordables économiquement (Jones et al., 1993). Les débats autour de ces deux hypothèses ne sont pas tranchés (O'Donoghue, Roche, & Lane, 2016).

Au niveau populationnel, le fait de vivre dans un quartier défavorisé constitue également un facteur de risque (Boydell, van Os, McKenzie, & Murray, 2004). Une autre caractéristique socioéconomique du lieu de vie associée avec le risque de développer un trouble psychotique est la fragmentation sociale ou le décalage entre les niveaux socioéconomiques individuel et populationnel (Allardyce et al., 2005). Une étude a montré que la relation entre le niveau de cohésion sociale et le risque de développer un trouble psychotique ne semble pas linéaire mais plutôt quadratique. Les personnes vivant dans des quartiers à bas et à haut niveau de cohésion sociale, risquent davantage que les personnes vivant dans un quartier avec un niveau médian de cohésion sociale. Les auteurs émettent l'hypothèse que l'accroissement du risque de trouble psychotique peut être expliqué de deux manières. Selon la première, les habitants des quartiers les plus défavorisés disposent de moins de ressources sociales pour faire face à des sources de stress. Selon la seconde, les habitants des quartiers les plus favorisés seraient soumis à un contrôle social plus important et, pour les moins favorisés de ces habitants, privés des ressources disponibles de capital social (Kirkbride et al., 2008).

I.3.3 Migration et ethnicité

Une série de travaux menés auprès des migrants afro-caribéens arrivés au Royaume-Uni a montré chez eux un risque accru de développer un trouble psychotique (Cantor-Graae & Selten, 2005). Ce même trouble, les migrants de deuxième génération, c'est-à-dire les enfants des migrants de première génération ont eux aussi un risque significatif de le présenter. Certains auteurs ont trouvé un risque comparable entre les migrants de première et de deuxième génération (Bourque, van der Ven, & Malla, 2011) tandis que d'autres ont trouvé un risque accru chez les migrants de deuxième génération (Cantor-Graae & Selten, 2005). Les migrants sont plus exposés que les natifs à des désavantages sociaux (e.g. isolement, chômage), ce qui pourrait expliquer l'observation de taux d'incidence plus élevé parmi ces personnes (Morgan et al., 2008). Une étude française a montré un risque accru de développer un trouble psychotique chez les migrants d'origine d'Afrique sub-saharienne, suggérant des différences liées à l'ethnicité des migrants et/ou à l'environnement dans lequel les migrants arrivent (Tortelli et

al., 2014). Plusieurs travaux ont en effet montré que le risque de trouble psychotique est modéré par des caractéristiques populationnelles de l'environnement, notamment la densité ethnique (Termorshuizen, Smeets, Braam, & Veling, 2014; Veling et al., 2008). Les auteurs montrent que le taux d'incidence de troubles psychotiques parmi les migrants vivant dans des quartiers regroupant d'autres migrants ayant la même ethnicité est significativement plus bas que chez les migrants vivant dans des quartiers où la densité ethnique est plus faible.

I.3.4 Traumatismes infantiles

Les traumatismes infantiles représentent une source de stress intense et précoce. Ils sont hautement prévalents parmi les patients qui souffrent de troubles psychotiques (Larsson et al., 2013; Matheson, Shepherd, Pinchbeck, Laurens, & Carr, 2013), et sont associés à une élévation du risque de développer un trouble psychotique (Varese, Smeets, et al., 2012). Ils sont également associés à un cours défavorable de la maladie, avec des symptômes plus sévères (Bentall et al., 2014; Lysaker & LaRocco, 2008; McCabe, Maloney, Stain, Loughland, & Carr, 2012) et de plus nombreuses hospitalisations (Rosenberg, Lu, Mueser, Jankowski, & Cournos, 2007). Au niveau physiologique, plusieurs auteurs rapportent des altérations anatomiques et fonctionnelles du cerveau (e.g. atrophie hippocampique, l'hyperactivation et de la sensibilisation de l'axe HPA, réduction du niveau de facteur neurotrophique dérivé du cerveau [*Brain-Derived Neurotrophic Factor* ; BDNF, une protéine impliquée dans la neurogenèse hippocampique], dysrégulation dopaminergique) chez les personnes souffrant de troubles psychotiques (Morgan & Gayer-Anderson, 2016; Ruby et al., 2014), et chez les enfants victimes de maltraitements (Read et al., 2014, 2001). D'autres auteurs ont trouvé, chez des personnes victimes de traumatismes infantiles, des perturbations du système neuroendocrinien ainsi que la présence d'une inflammation de bas grade chronique et une sur-réactivité inflammatoire (Berens, Jensen, & Nelson III, 2017). Plusieurs processus psychologiques permettant d'expliquer la relation entre l'exposition à des traumatismes infantiles et la survenue de troubles psychotiques ont été identifiés. Freeman et Garety (2014) ont proposé la formation de schémas inadaptés, l'intervention de biais cognitifs, d'anxiété et de dépressivité comme potentiels médiateurs. D'autres auteurs ont proposé l'intervention de processus dissociatifs dans la formation de symptômes psychotiques, principalement positifs (Varese, Barkus, & Bentall, 2012). Nous aurons l'opportunité de développer ce point plus avant dans la Partie 4 de cette thèse. Que ce soit au niveau physiologique/biologique ou au niveau psychologique, un facteur commun dans ces processus médiateurs entre traumatismes et symptômes psychotiques est le phénomène de sensibilisation, avec l'amplification des réponses au stress et la difficulté à

réguler ces tentatives d'adaptation à un environnement violent (Morgan & Gayer-Anderson, 2016).

I.3.5 Consommation de cannabis

De nombreuses études se sont intéressées aux effets de la consommation de cannabis sur le risque de développer un trouble psychotique. (Manrique-Garcia et al., 2012; Moore et al., 2007; Zammit, Allebeck, Andreasson, Lundberg, & Lewis, 2002). Certains auteurs ont trouvé une relation dose-réponse entre la consommation de cannabis et la sévérité des symptômes psychotiques positifs (Moore et al., 2007). La principale hypothèse sur le lien entre consommation de cannabis et développement de trouble psychotique est celle de la sensibilisation dopaminergique (Kuepper et al., 2010) et comportementale (Kuepper et al., 2011) au cannabis (i.e. la consommation répétée de cannabis pourrait causer des changements dans le système dopaminergique et entraîner des réponses comportementales de plus en plus intenses). Les travaux sur les interactions GxE ont montré l'implication du gène Catecholamine-O-Méthyle Transférase (COMT), responsable de la synthèse dopaminergique dans les synapses préfrontales. Parmi les consommateurs de cannabis, le risque de développer un trouble psychotique est modéré en fonction du polymorphisme du codon 158 du gène de la COMT. Le risque le plus élevé concerne les porteurs du polymorphisme Valine/Valine (Val/Val), suivis des porteurs du polymorphisme Valine/Méthionine (Val/Met) eux-mêmes suivis des porteurs du polymorphisme Met/Met (Caspi et al., 2005). La consommation de cannabis est également un facteur modificateur du cours de la maladie, avec la survenue d'un premier épisode psychotique plus précoce (Large, Sharma, Compton, Slade, & Nielssen, 2011) et des symptômes psychotiques positifs plus sévères (Large, Mullin, Gupta, Harris, & Nielssen, 2014).

I.3.6 Liens avec le modèle socio-développemental-cognitif

Selon le modèle socio-développemental-cognitif, l'interaction entre une vulnérabilité d'origine génétique et des facteurs de risque périnataux augmentent la sensibilité au stress et le risque de développer un trouble psychotique. Cette interaction GxE constitue en cela une vulnérabilité acquise (au moins partiellement). Plus tard dans la vie, l'exposition à des adversités sociales (e.g. traumatismes infantiles, migration, facteurs socioéconomiques) et la consommation de cannabis participent à la sensibilisation physiologique (e.g. dérégulation dopaminergique, réduction du volume hippocampique) et psychologique (e.g. activation des schémas précoces inadaptés, dissociation traumatique) des personnes qui y sont exposées. L'interaction de

processus physiologiques et psychologiques hautement sensibilisés augmentent le risque de distorsions perceptives, c'est-à-dire du phénomène de saillance aberrante, lié à une dérégulation de l'activité dopaminergique, et d'interprétations biaisées sur ces stimuli aberrants. La conséquence de cette interaction est la formation de symptômes psychotiques positifs, c'est-à-dire des idées délirantes et des hallucinations. Le thème des idées délirantes varie notamment en fonction des schémas et des niveaux d'anxiété et de dépression (Garety et al., 2013).

II. Intérêts et limites de ces modèles

Le modèle socio-développemental-cognitif intègre des données biologiques, psychologiques et environnementales et constitue donc un modèle bio-psycho-social. Il bénéficie d'un solide étayage des nombreux travaux sur lesquels il s'appuie et qui ont mis en évidence les différentes interactions entre les facteurs de risque (i.e. GxE et ExE) et sur le fonctionnement physiologique et psychologique des personnes qui y sont exposées.

Ce modèle, qui se veut intégratif, soulève cependant plusieurs questions méthodologiques. Premièrement, les nombreuses interactions qu'il postule à différents moments de la vie exige une méthodologie rigoureuse, avec notamment la nécessité de disposer d'échantillons suffisamment conséquents, et idéalement de mener des suivis de cohortes sur le long terme. Par ailleurs, le modèle suppose que certaines variables constituent à la fois un facteur de risque et une variable dépendante. Par exemple, la sensibilisation du système dopaminergique est, selon le modèle socio-développemental-cognitif, la conséquence de l'interaction entre une vulnérabilité génétique et l'exposition à un ensemble de facteurs de risque périnataux. Elle constitue aussi un facteur de risque pour des interprétations inhabituelles voire délirantes lorsqu'elle interagit avec un traitement inhabituel des stimuli internes et externes. Si l'on souhaite prendre en compte la double nature de variables comme celle-ci, il est nécessaire de faire appel à une méthodologie statistique *ad hoc* (e.g. modèles d'équations structurelles).

Le modèle socio-développemental-cognitif laisse une place limitée aux apports de la psychologie. Il intègre les données du modèle cognitif de la psychose (Freeman & Garety, 2014) mais rend peu compte de celles d'autres champs de la psychologie. Par exemple, les données sur les liens entre traumatismes infantiles, processus dissociatifs et troubles psychotiques en sont absentes.

Une autre critique qui peut être faite à ce modèle, ainsi qu'au modèle cognitif de la psychose, est qu'ils rendent compte principalement de la formation et du maintien des symptômes psychotiques positifs et omettent les autres dimensions de symptômes (i.e. négative et désorganisée). Pourtant, les analyses factorielles de précédents travaux montrent leur prévalence significative parmi les personnes souffrant de troubles psychotiques (Demjaha et al., 2009).

Afin de répondre à certaines limites du modèle socio-développemental-cognitif que nous avons soulevées, nous nous sommes d'abord proposés d'identifier certains facteurs de risque environnementaux populationnels et individuels et ensuite d'en tester les effets sur la survenue et le maintien de troubles psychotiques.

Pour des raisons de faisabilité et de limites méthodologiques, et guidé par des les travaux cités en *supra*, ou *sus-visés*, nous avons restreint nos analyses à quelques facteurs de risque environnementaux populationnels (i.e. taux de migrants, fragilité économique, fragmentation sociale), individuels, et à l'interaction de deux de ces derniers (i.e. traumatismes infantiles et consommation de cannabis).

Comme déjà indiqué en note de bas de la page (page 14), nous avons, dans un souci de lisibilité, encadré le texte des articles issus de notre propre travail de recherche et publiés.

Deuxième partie.

Approche épidémiologique des facteurs de
risque environnementaux populationnels

I. Présentation et objectifs

Les facteurs de risque environnementaux occupent une place importante dans l'étiopathogénie des troubles psychotiques. Nous avons opéré une première distinction entre facteurs de risque environnementaux populationnels et individuels.

Comme nous l'avons indiqué plus haut, nous avons choisi de mener ce travail de thèse en quatre parties. La première concernait une présentation des modèles étiopathogéniques actuels des troubles psychotiques. Dans cette deuxième partie, nous allons nous intéresser à l'environnement social dans lequel vivent les personnes qui souffrent ou qui développent un trouble psychotique.

La deuxième partie se fixe un double objectif. Le premier : identifier des facteurs de risque environnementaux populationnels associés à une hausse de la prévalence et de l'incidence des troubles psychotiques dans une aire géographique fortement urbanisée en France. Le deuxième : examiner les effets de ces facteurs de risque sur les variations de prévalence et d'incidence à un niveau infra-communal.

Pour remplir ces objectifs, nous avons adopté une démarche épidémiologique menée en trois temps. Tout d'abord, nous avons cherché à obtenir un aperçu global de la prévalence des troubles psychotiques dans une zone urbanisée en France. Nous avons donc mené une étude de prévalence descriptive (Etude n°1). Ensuite, nous avons cherché à savoir quels facteurs de risque environnementaux populationnels, parmi le taux de migrants, la fragilité économique, et la fragmentation sociale, pouvaient influencer la prévalence (Etude n°2). Enfin, nous avons étudié les effets des mêmes facteurs de risque environnementaux populationnels sur l'incidence des mêmes troubles au même niveau (Etude n°3).

II. Prévalence des troubles psychotiques – Aperçu général

La prévalence de la schizophrénie est comprise entre 0.30 et 0.66% sur la vie entière (van Os & Kapur, 2009). Cependant, ces valeurs sont changeantes en fonction de la définition des troubles psychotiques retenue (e.g. schizophrénie seule versus troubles psychotiques au sens large, incluant les troubles psychotiques affectifs et non-affectifs), de la durée de l'étude (e.g. prévalence sur une période de 8 semaines versus 12 mois) et de la zone géographique à laquelle s'intéresse l'étude (e.g. dans une zone fortement urbanisée en Europe occidentale *versus* une zone rurale en Asie).

Les études épidémiologiques permettent d'avoir accès à des estimations du nombre de personnes souffrant d'un trouble (i.e. épidémiologie descriptive). Elles permettent également d'identifier des facteurs pouvant influencer le nombre de cas au sein de la zone d'étude et de pondérer leur implication (i.e. épidémiologie analytique). Un des grands intérêts de ce type d'études est leur capacité à identifier des facteurs de risque et la possibilité qu'elles offrent de formuler des hypothèses sur les liens entre les facteurs de risque et les troubles.

L'Etude n°1 est un travail d'épidémiologie descriptive. Son objectif est d'offrir une estimation la plus fiable possible du nombre de personnes souffrant de troubles psychotiques sur une zone (ici, la ville de Créteil, qui constitue aussi un secteur psychiatrique à part entière) et sur une période donnée (ici, 8 semaines).

Ce travail a fait l'objet d'un article intitulé « Prevalence of psychotic disorders in an urban area of France » paru dans la revue BMC Psychiatry (Szöke et al., 2015).

Nous avons participé au recueil des données, conduit les analyses statistiques, et participé à la rédaction de cet article.

Szöke, A., **Baudin, G.**, Saba, G., Pignon, B., Richard, J.-R., Leboyer, M., & Schürhoff, F. (2015). Prevalence of psychotic disorders in an urban area of France. *BMC Psychiatry*, 15(1).

RESUME :

Introduction. La plupart des données de prévalence des troubles psychotiques est limitée à des estimations globales ou restreintes à la schizophrénie. Les informations à notre disposition sur la prévalence des troubles psychotiques considérés à un sens plus large et les taux de prévalence spécifiques en fonction de l'âge et du sexe sont peu disponibles. L'objectif de cette étude est de fournir une estimation de la prévalence des troubles psychotiques traités au sein d'une population adulte (18 ans et plus) dans une zone urbaine en France, détaillée en fonction de l'âge et du sexe.

Méthodes. Nous avons procédé à un recensement prospectif des cas traités sur une période de 8 semaines que nous avons complété par plusieurs estimations des cas manqués lors du recensement. L'aire de recrutement était la ville de Créteil, une zone urbaine de la banlieue sud-est de Paris, avec une population à risque de 67 430 sujets (âgés de 18 ans et plus).

Résultats. La prévalence observée était de 3.72 pour 1 000 sujets à risque. Après ajustement sur les potentiels cas manqués, l'estimation était de 4.60 pour 1 000 sujets à risque. La prévalence observée était plus élevée chez les hommes (4.71 pour 1 000, Risque Relatif = 1.68) et dans la tranche d'âge 35-45 ans (6.05 pour 1 000, Risque Relatif = 1.93).

Discussion. L'estimation de la prévalence globale des troubles psychotiques de cette étude est cohérente avec les valeurs trouvées dans d'autres pays. L'attention portée aux causes de la perte de cas lors du recensement et lors du recueil de données complémentaires est essentielle et peut entraîner des changements significatifs des estimations de prévalence. Les estimations détaillées (par âge) suggèrent que la psychose traitée pourrait ne pas être un trouble qui dure toute la vie.

1. Introduction

Les troubles psychotiques, caractérisés par des idées délirantes et/ou des hallucinations, sont les plus sévères des troubles psychiatriques. Ils représentent un fardeau majeur pour l'individu et la société et constituent une des causes principales d'années de vie vécues avec une incapacité (AVI) en Europe (van Os & Kapur, 2009). Les données de prévalence fournissent une estimation de la charge de morbidité pour la société et peuvent être utilisées en vue d'une meilleure répartition des ressources dévolues à la santé mentale (Goldner et al., 2002; Holley, 1998).

La prévalence d'un trouble est la proportion de personnes qui, au sein d'une communauté, ont ce trouble à un moment donné (prévalence ponctuelle), sur une période donnée (e.g. prévalence sur 6 mois) avec l'inclusion des cas qui présentaient le trouble avant le début du recensement, ceux qui le développent pendant ou ceux qui l'ont eu à un moment de leur vie (prévalence vie entière) et qui sont en rémission.

Il existe deux principales méthodes pour identifier les cas en vue d'estimer la prévalence : d'une part les études cliniques, qui énumèrent les cas au sein d'un système de santé (registres nationaux ou locaux), et d'autre part les études en population générale. Aucune méthode n'est parfaite et chacune comporte des avantages et des inconvénients.

Les études cliniques sont généralement moins chères, plus faciles à mettre en place et peuvent donner accès à des données plus détaillées (Skapinakis & Lewis, 2001). Cependant, elles ne prennent pas en compte les cas qui échappent au système de santé. La probabilité d'y être répertorié peut dépendre de plusieurs facteurs sans lien avec la charge de morbidité, tels que la disponibilité de services des soins, leur localisation et leur accessibilité ainsi que leur taux d'utilisation. L'étendue du biais de sélection lié à ces facteurs est probablement moins importante pour des troubles sévères comme la schizophrénie (Jablensky, 2002). Les registres de santé sont des bases de données alimentées de façon systématique. Ils cumulent plusieurs avantages : couvrir une population bien définie sur des périodes de temps longues et lier entre elles différentes bases de données, ce qui améliore leur exhaustivité. Cependant, ces registres sont incapables de prendre en compte les cas qui n'ont pas bénéficié d'une évaluation ou d'une prise en charge, ils donnent peu d'informations cliniques et présentent une validité diagnostique insuffisante (Byrne, Regan, & Howard, 2005).

Les études en population générale offrent, quant à elles, des informations sur des sujets sans contact avec le système de santé. En contrepartie, elles sont plus difficiles à mettre en place et sont sujettes à des biais, notamment à cause des non-répondants faisant partie parfois des sujets que l'on cherche à recenser. De plus, pour des troubles psychiatriques rares tels que la schizophrénie, la validité des informations peut être limitée (Skapinakis & Lewis, 2001) à cause des difficultés à obtenir des échantillons suffisamment grands.

Les différentes méthodes de recensement sont complémentaires pour l'accès à des informations sur la prévalence. Les données de prévalence fournissent une estimation de la charge de morbidité sur une société et, grâce à une évaluation plus précise des besoins et de l'utilisation des services de soin, peuvent améliorer l'utilisation des ressources affectées à la santé mentale (Goldner et al., 2002; Skapinakis & Lewis, 2001).

En 2005, Saha et al. ont mené la plus grande revue systématique de la prévalence de la schizophrénie faite à ce jour. Ils ont inclus les données issues de 188 études menées dans 46 pays. La prévalence médiane était de 3.3 pour 1 000 (intervalles de confiance à 80% compris entre 1.3 et 8.2 pour 1 000). Cependant, la question de la généralisation de ces résultats se pose, car la plupart des observations proviennent d'un petit nombre de pays. Des 132 études identifiées par Saha et al., plus de la moitié ont été menées dans 4 pays (Etats-Unis, Royaume-Uni, Inde et Canada). La même question de la généralisation se pose pour les données européennes, où 25% des études proviennent du Royaume-Uni et 50% provenant de 3 pays (Royaume-Uni, Danemark et Allemagne) (Saha, Chant, Welham, & McGrath, 2005). Bien que l'étude de Saha et al. offre une revue approfondie de la question, certaines comparaisons entre des populations spécifiques ne sont pas disponibles, faute de données originales. Par exemple, les auteurs ne fournissent pas de chiffres en fonction de tranches d'âge, alors que ces données, combinées avec des données d'incidence pourraient nous aider à mieux comprendre certaines caractéristiques de la maladie (e.g. durée moyenne des troubles, taux de rémission) (Saha, Barendregt, Vos, Whiteford, & McGrath, 2008).

De plus, les études de prévalence s'intéressant aux troubles psychotiques (au sens large) et non-limitées à la schizophrénie sont très rares (Regier et al., 1993; Salvia, Barbato, Salvo, & Zadro, 1993; Widerlöv, Lindström, & van Kitarling, 1997). Les chiffres de prévalence des troubles psychotiques (de 0.7% à 0.9% dans les études citées) et la proportion de cas de schizophrénie diagnostiqués (de 0.3% à 0.9%) varient selon la définition choisie pour les troubles psychotiques.

A notre connaissance, très peu d'études se sont intéressées à la prévalence des troubles psychotiques en France (Amad et al., 2013; Brunetti, 1975; Falissard et al., 2006; Jay, Gorwood, Feingold, & Leboyer, 1997; Sadoun, Quemada, & Chevalier, 1979). Certaines de ces études concernent des populations spécifiques. L'une (Falissard et al., 2006) s'intéresse à une population d'hommes détenus, l'autre à une zone particulière (Jay et al., 1997). Elles ont trouvé de très hauts taux de prévalence dans les deux cas : 3.8% et 1.49% respectivement. Cependant, étant donné la spécificité de ces populations, ces chiffres ne sont pas représentatifs de la prévalence des psychoses dans la population générale en France. A ce jour, seules 3 études ont été menées en population générale. Brunetti et al. ont exploré la prévalence des troubles psychiatriques dans un village d'environ 800 habitants en 1975. La prévalence des troubles psychotiques sur une période d'un an était estimée entre 1% et 2% de la population mais étant donné la taille de la population à risque, il est difficile de généraliser ces résultats (Brunetti, 1975). Selon l'étude

de Sadoun et al. (1979), la prévalence ponctuelle parmi les patients hospitalisés en France est comprise entre 0.61 et 0.79 pour 1 000 pour la schizophrénie et entre 0.88 et 1.19% lorsque les autres troubles psychotiques étaient inclus. Plus récemment, l'OMS a conduit entre 1999 et 2003 l'étude Santé Mentale en Population Générale (SMPG), et a inclus plus de 37 000 participants représentatifs de la population générale française. Les enquêteurs ont fait passer le Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI) (Lecrubier et al., 1997) aux participants dans 47 sites répartis sur le territoire français. La prévalence vie entière des troubles psychotiques ainsi diagnostiqués était de 2.7% (2.0% de troubles psychotiques récurrents et 0.7% d'épisodes psychotiques isolés) (Amad et al., 2013; Caria, Roelandt, Bellamy, & Vandeborre, 2010). Les données de prévalence de la psychose en France sont limitées, aucune estimation récente n'est disponible et il existe des différences importantes dans les estimations.

Afin d'obtenir des données plus précises sur la prévalence de la psychose en France, nous avons mené une étude estimant, sur une période de huit semaines, la prévalence de psychose traitée dans une zone urbanisée en France, avec le détail par tranches d'âge et par sexe. Nous avons prêté une attention particulière à la précision de notre estimation en limitant le nombre de cas non-identifiés et en identifiant et en corrigeant les sources de cas manqués.

2. Méthodes

2.1. Aire de recrutement

L'étude s'est déroulée dans Créteil (département du Val-de-Marne), la plus grande ville de la banlieue sud de Paris. Selon le dernier recensement disponible (2011), Créteil compte 90 528 habitants (67 430 âgés de 18 ans et plus). Créteil est densément peuplée : 7 839.9 habitants par kilomètre carré (versus 990.5 dans la région Île-de-France et 117.0 en France métropolitaine) ; population d'origines diverses (23.48% de migrants, comparés aux 18.16% pour la région et 8.84% en métropole) et connaît un fort taux de chômage : 14.5% (versus 8.6% - Île-de-France - et 9.4% - France métropolitaine) (Institut national de la statistique et des études économiques, 2015a).

En France, les psychiatres du service public prennent en charge la plupart des patients atteints d'un trouble psychiatrique sévère diagnostiqué. Une minorité est traitée par des psychiatres travaillant en libéral ou par leur médecin généraliste (MG). Le service public est organisé en secteurs psychiatriques, des zones clairement définies de 60 000 à 80 000 habitants. Chacun de ces secteurs comprend des services de soins intra- et extra-hospitaliers. Par exemple, le secteur psychiatrique de Créteil dispose de 6 unités intra-hospitalières et de plusieurs dispositifs extra-hospitaliers (e.g. pour des soins en ambulatoire).

2.2. Participants

A l'aide de plusieurs sources (annuaires administratifs, Pages Jaunes, recherches internet), nous avons compilé une liste de tous les praticiens (psychiatres et MG) travaillant à Créteil et pouvant suivre des patients psychotiques. Nous avons essayé de les contacter par téléphone, mail et, si besoin, en les rencontrant directement.

Lorsque le contact était établi avec les médecins, nous leur avons expliqué le but et le déroulement de l'étude et leur avons demandé d'y participer. En cas de refus, nous leur avons demandé une estimation sur une période de huit semaines du nombre moyen de patients adultes avec un trouble psychotique suivis et pour qui il assurait la prescription d'un antipsychotique. Nous avons demandé cette information pour deux raisons.

Cela nous a permis de comparer les chiffres estimés communiqués d'une part par les praticiens ayant participé à l'étude et, d'autre part par ceux ayant refusé d'y participer. Ces estimations nous ont permis d'estimer le nombre de patients traités par des médecins n'ayant pas participé à l'étude (pour plus de détails, voir plus bas le paragraphe sur les données utilisées pour estimer les cas manqués).

2.3. Recueil des données

Le recueil des données a commencé le 6 mars et s'est arrêté le 30 avril 2014 (durée totale de 8 semaines). Durant cette période, tous les médecins participants nous ont signalé de manière prospective les patients qu'ils ont reçus en consultation et qui correspondaient aux critères d'inclusion suivants : 18 ans et plus, diagnostic de trouble psychotique selon les critères du DSM-IV-TR (i.e. codes 295.xx, 297.x, 298.x) (American Psychiatric Association, 2000) et ayant reçu une prescription de traitement antipsychotique durant la consultation. Grâce à ce dernier critère, nous avons pu éviter d'inclure des sujets en rémission. De plus, il nous a permis de ne pas compter deux fois un même sujet qui aurait été en contact avec plusieurs médecins durant la période de l'étude (e.g. un psychiatre prescrivant le traitement antipsychotique, un autre psychiatre proposant une psychothérapie et le MG s'occupant des problèmes somatiques).

Le formulaire utilisé pour le recensement comprenait d'abord les critères d'inclusion (voir plus haut) et d'exclusion (e.g. symptômes provoqués par la prise d'une substance, ou par une affection médicale, ou par un trouble thymique), ensuite les données cliniques (e.g. symptômes positifs, négatifs, âge de début) et sociodémographiques (e.g. âge, sexe, mois, année et pays de naissance, code de la zone de l'adresse). Les formulaires, pour respecter l'anonymat, ne contenaient pas de détails personnels tels que le nom ou l'adresse qui auraient pu mener à l'identification du sujet. Les médecins travaillant en libéral ont reçu l'équivalent du prix d'une consultation pour chaque cas effectivement recensé.

Durant la période de recensement, nous avons pris contact hebdomadairement avec les psychiatres du secteur public et bimensuellement avec les médecins libéraux pour leur rappeler de recenser les patients psychotiques, et ainsi réduire le risque d'erreurs et de données manquantes.

2.4. Données additionnelles pour estimer les cas manquants

Tous les cas n'ont pas pu être identifiés. Avant le début de l'étude, les raisons possibles de cas manquants ont été analysées. A partir de cette analyse, nous avons construit notre étude de telle sorte que nous avons pu rassembler toutes les informations additionnelles utiles pour estimer le nombre de cas manquants.

Premièrement, la période de l'étude était trop courte pour inclure les patients vus par leur MG à des intervalles de plus de 8 semaines. Parmi ces sujets, seule était recensée une fraction, en proportion inverse de l'intervalle entre deux consultations. Afin de calculer le nombre de sujets manqués pour cette raison, nous avons demandé au médecin de préciser la durée des intervalles entre deux consultations. Lorsque cet intervalle dépassait la durée de l'étude, nous avons considéré que les cas recensés ne comptaient pas pour un mais pour le nombre de semaines entre deux consultations divisé par 8 (i.e. la durée en semaines de notre étude). Par exemple, nous nous attendions à ne recenser que $\frac{2}{3}$ des sujets vus toutes les 12 semaines par leur médecin, étant donné que la durée de l'étude correspondait à $\frac{2}{3}$ de l'intervalle entre deux consultations. Pour prendre en compte le $\frac{1}{3}$ des sujets manqués, nous avons multiplié le nombre de sujets vus toutes les 12 semaines et effectivement recensés par $\frac{12}{8}$.

Une deuxième cause de cas manqués était due au refus de certains médecins libéraux de participer à l'étude dans son entièreté. Pour prendre cela en compte, nous avons calculé plusieurs indices, basés sur les données fournies par les médecins libéraux (MG et psychiatres) ayant participé à toute l'étude. Le premier indice comparait le nombre de cas effectivement recensés et le nombre de patients que les médecins avaient estimé suivre au début de l'étude. Les deux autres indices étaient le nombre moyen de cas recensés d'une part par les MG et d'autre part par les psychiatres libéraux. Le premier indice a été utilisé pour les médecins ayant fourni une estimation au début de l'étude (avant le début du recensement) et les deux derniers indices ont été utilisés respectivement pour les MG et les psychiatres n'ayant pas fourni d'estimations.

Une troisième cause de cas manquants vient des erreurs de recensements, i.e. un recensement incomplet par les médecins participant à l'étude. Afin d'évaluer le nombre de cas manqués, nous avons mené une étude des cas perdus (*leakage study*). Pour des questions de faisabilité, cette étude a été limitée au Centre Médico-Psychologique (CMP), là où la plupart des cas ont été recensés. Six mois après la fin du recensement, chaque psychiatre du CMP a reçu une liste avec les noms des patients venus en consultation durant la période de l'étude. Nous avons demandé à ces psychiatres de répertorier les

patients ayant un diagnostic de trouble psychotique et, dans le cas où un doute subsistait (e.g. entre un diagnostic de trouble bipolaire avec caractéristiques psychotiques et un trouble schizoaffectif), de consulter le dossier du patient.

Enfin, nous avons estimé que certains sujets ayant un diagnostic de trouble psychotique étaient traités en dehors de Créteil, échappant ainsi au recensement. Nous n'avons aucun moyen d'évaluer exactement le nombre de patients manqués pour cette raison. Cependant, nous disposions du nombre de patients traités à Créteil et vivant au dehors. Créteil est bien équipée pour la prise en charge des patients psychotiques. Nous avons donc pensé qu'il était raisonnable de considérer que le nombre de patients traités en dehors de la ville serait (selon l'estimation la plus haute) équivalent au nombre de patients vivant hors de Créteil et qui y sont traités.

2.5. Calculs de prévalence

Pour chacune des estimations de prévalence rapportées, le numérateur était le nombre de cas recensés et/ou estimés et le dénominateur la population adulte totale de l'aire de recrutement. Toutes les données de prévalence sont rapportées pour 1 000 sujets à risque avec les intervalles de confiance à 95% (95% CI). Nous avons aussi fourni les données de prévalence de sous-groupes en fonction du sexe et de différentes tranches d'âge. Enfin, nous avons calculé la prévalence sur de plus courtes périodes (i.e. entre 1 et 7 semaines). Pour cela, nous avons calculé le nombre de sujets manqués à cause d'une période trop courte selon la méthode déjà décrite plus haut (cf. paragraphe 3, page 48) et nous l'avons ajouté au nombre de sujets effectivement recensés. Tous les dénominateurs sont issus du dernier recensement disponible (Institut national de la statistique et des études économiques, 2015a).

2.6. Ethique

Le Comité d'Ethique compétent (Comité de Protection des Personnes – CPP Île-de-France VI) a examiné et approuvé le protocole de l'étude (projet numéro 2011-A01209-32) en accord avec la Déclaration d'Helsinki.

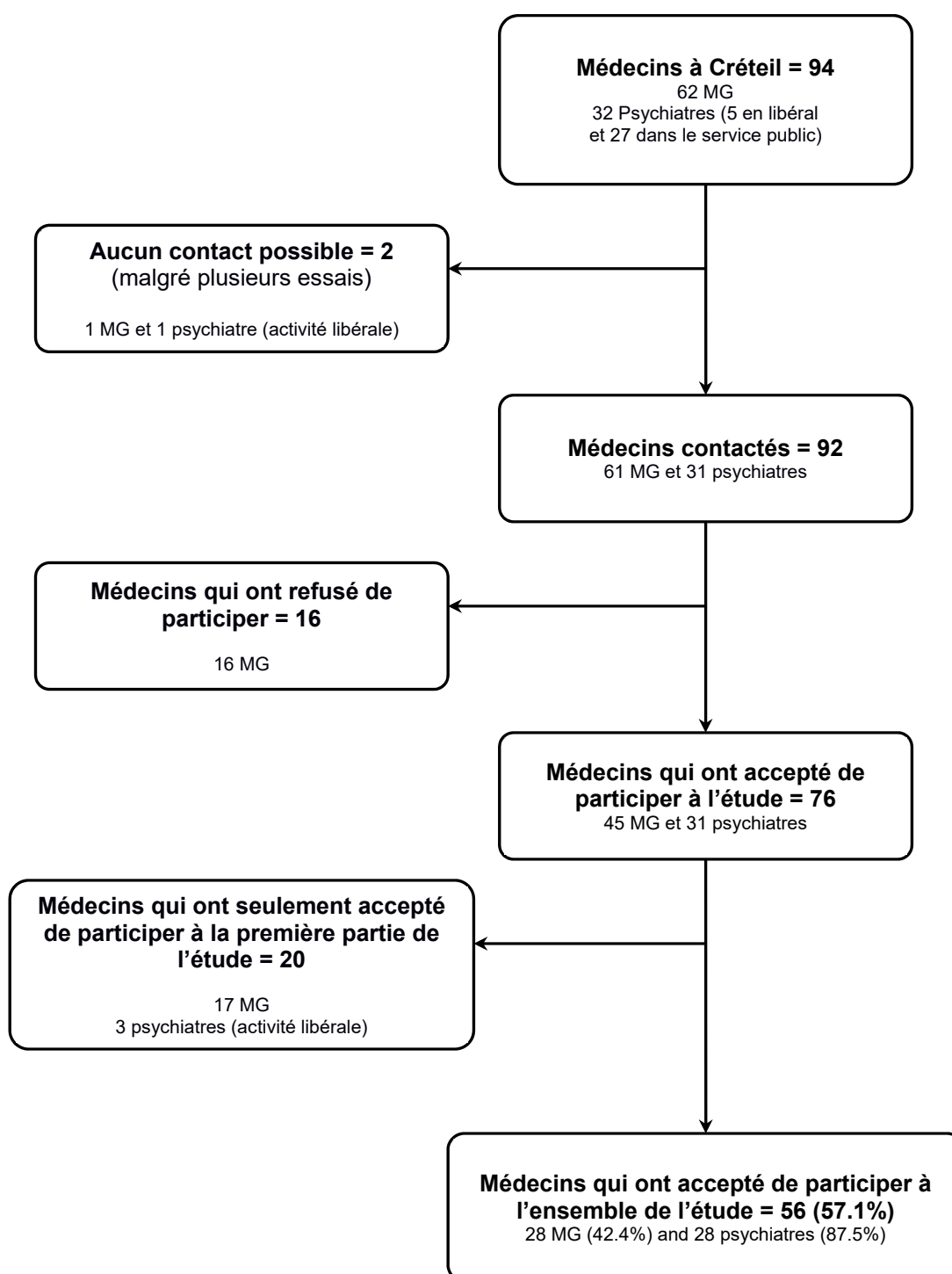
Un consentement écrit n'était pas requis des patients car le Comité d'Ethique a approuvé le fait que, pour des raisons éthiques, il était important de préserver l'anonymat des sujets. Toutes les données envoyées aux chercheurs par les psychiatres traitants restaient anonymes et les patients n'ont pas été en contact avec l'équipe de recherche.

3. Résultats

3.1. Participants

Les 27 psychiatres du secteur public ont participé à l'étude. Parmi les psychiatres libéraux, un n'a pas pu être contacté, 3 ont seulement estimé le nombre de patients traités pour un trouble psychotique, et un a accepté de participer à toute l'étude. Concernant les MG, un n'a pas pu être contacté, 16 ont refusé de participer, 17 ont seulement donné une estimation du nombre de cas et 28 ont accepté de participer à toute l'étude (voir Figure 3).

Figure 3. Médecins présents dans l'aire de recrutement et leur participation à l'étude



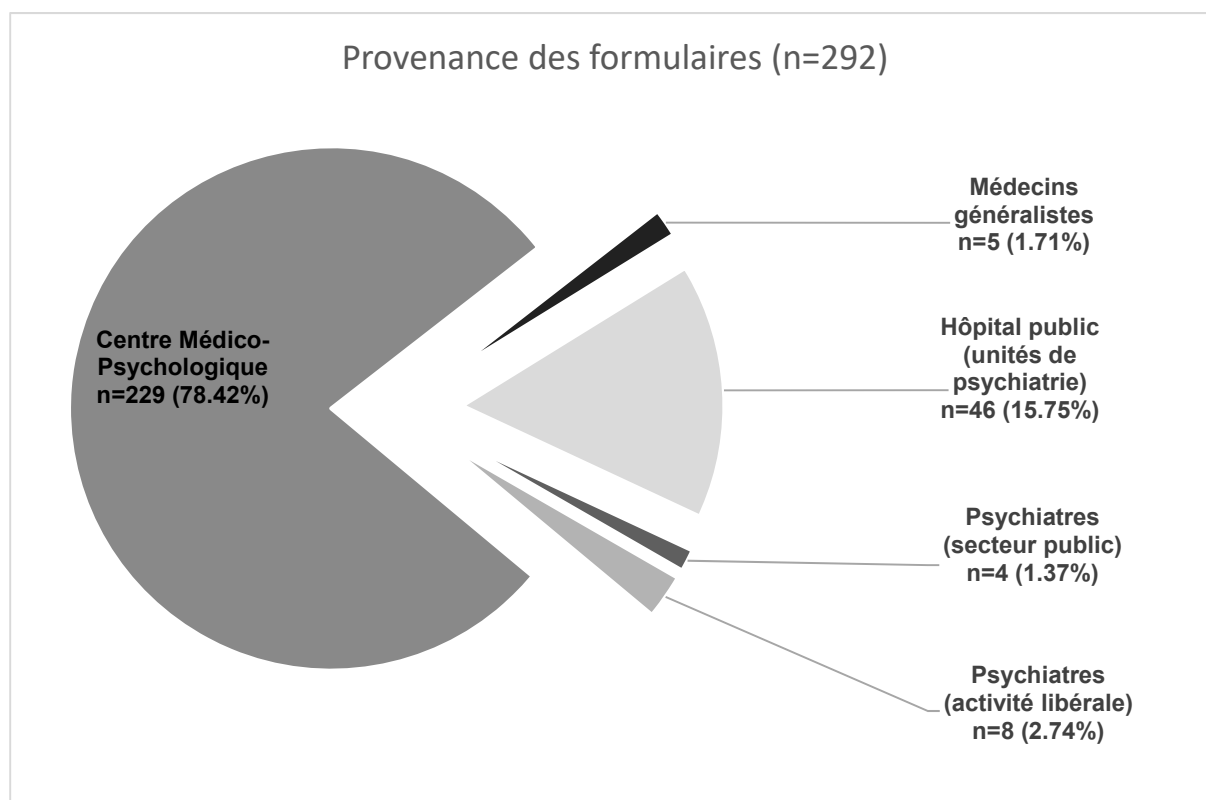
3.2. Première partie de l'étude – estimation du nombre de cas avant la période d'inclusion

Avant le début de la période d'inclusion, 44 médecins libéraux (dont 3 psychiatres) ont donné une estimation du nombre de patients qui remplissaient les critères d'inclusion. Le nombre total de cas attendus sur une période de 8 semaines pour ces médecins était de 71. Le nombre moyen de cas attendus par médecin était de 1.6 (95% CI 0.81-2.42) et le nombre médian était 0.0. Parmi ces médecins, 28 ont aussi participé à la deuxième partie de l'étude. Pour ces derniers, le nombre moyen de cas attendus était de 2.0 (95 % CI 0.84 - 3.16) et la médiane 1.0. Ces estimations n'étaient pas significativement différentes comparées au nombre de cas attendus par les médecins ne participant pas à la deuxième partie de l'étude (moyenne = 0.94 ; 95 % CI 0.14-1.74).

3.3. Nombre de cas recensés

Au total, nous avons reçu 292 formulaires. Six d'entre eux étaient des doublons (même âge, sexe, code de zone de résidence, etc.) et 35 concernaient des sujets vivant en dehors de Créteil. La plupart de ces formulaires (229 ; 78.4%) provenaient du CMP (pour plus de détails, voir Figure 4). Les 28 médecins libéraux qui avaient donné une estimation du nombre de sujets vus en consultation ont envoyé 5 formulaires. La *leakage study* a permis d'identifier 8 autres sujets qui répondaient aux critères d'inclusion et qui vivaient à Créteil (i.e. 3.5% des cas initialement recensés) et 5 sujets vivant en dehors de Créteil.

Figure 4. Provenance des cas recensés



3.4. Calculs de prévalence

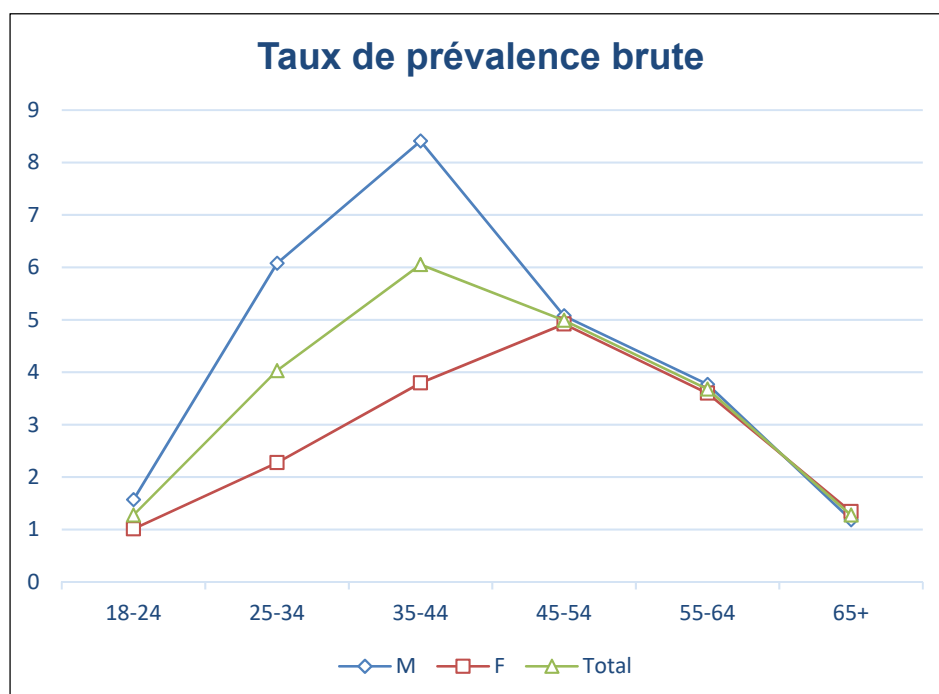
3.4.1. Prévalence basée sur les cas recensés

Sur la base des cas recensés, et après élimination des doublons, la prévalence globale était de 3.72 pour 1 000. La prévalence était plus élevée chez les hommes (risque relatif (RR) = 1.68) et chez les 35–44 ans (RR comparé à toutes les autres tranches d'âge = 1.93) et plus basse dans les tranches d'âge extrêmes, i.e. 18-24 (RR = 0.31) et 65 ans et plus (RR = 0.31) (pour plus de détails, voir Tableau 2 et Figure 5)

Tableau 2. Taux de prévalence bruts par sexe et par tranche d'âge

Tranches d'âge	F (95%CI)	M (95%CI)	Total (95%CI)
18-24 ans	1.01 (0.13-1.90)	1.57 (0.41-2.73)	1.28 (0.55-2.00)
25-34 ans	2.27 (1.19-3.35)	6.08 (4.18-7.98)	4.03 (2.98-5.08)
35-44 ans	3.80 (2.28-5.31)	8.41 (6.11-10.71)	6.05 (4.69-7.42)
45-54 ans	4.92 (3.22-6.62)	5.08 (3.20-6.95)	4.99 (3.73-6.25)
55-64 ans	3.60 (1.94-5.26)	3.77 (1.98-5.55)	3.68 (2.46-4.89)
65+ ans	1.34 (0.41-2.27)	1.18 (0.15-2.22)	1.27 (0.58-1.97)
Total	2.87 (2.35-3.39)	4.71 (3.95-5.47)	3.72 (3.26-4.18)

Figure 5. Taux de prévalence bruts (pour 1 000) par sexe et tranche d'âge



3.4.2. Estimation de la prévalence des cas traités à Créteil

Seuls 10 sujets ont été vus à des intervalles supérieurs à 8 semaines (intervalle moyen pour ces sujets = 10.65 semaines). Nous avons estimé avoir manqué 3.31 sujets pour cette raison.

En ce qui concerne les médecins libéraux qui ont participé à l'ensemble de l'étude, le nombre de sujets effectivement recensés ($n = 5$) divisé par le nombre attendu ($n = 56$) était 0.09. Les médecins qui n'ont participé qu'à la première étape de l'étude ont estimé à 15 le nombre total de cas qu'ils ont traités pour un trouble psychotique sur la période de 8 semaines. Le nombre de sujets manqués, parce que leur médecin n'a pas participé à l'ensemble de l'étude, a ainsi été estimé à 1.35. Le nombre moyen de sujets recensés par les MG qui ont participé à l'ensemble de l'étude était de 0.18. Nous avons alors estimé à 3.06 le nombre de sujets que les 17 MG n'ayant pas participé à toute l'étude auraient recensés. Pour le psychiatre qui n'a pas participé à l'étude, nous avons estimé le nombre de patients sur la base du nombre de patients (sans les doublons) recensés par les psychiatres libéraux qui ont participé à l'ensemble de l'étude, i.e. 7.

En faisant la somme de tous ces nombres, nous nous serions attendus à obtenir 265.69 formulaires si le recensement avait duré plus longtemps et si tous les médecins avaient accepté de participer.

Enfin, la *leakage study* a montré que la proportion de cas manqués était de 3.49%. Lorsque la même proportion a été ajoutée à l'estimation précédente, nous avons obtenu un nombre total de cas de 274.96 et une prévalence de 4.08 pour 1 000 (95 % CI 2.30-5.85).

3.4.3. Estimation de la prévalence de la psychose traitée au sein de la population de Créteil (en incluant les cas traités en dehors de Créteil)

Cette estimation se base sur le nombre de sujets affectés d'un trouble psychotique vivant à Créteil et traités en dehors. Nous avons estimé que ce dernier nombre est équivalent au nombre de patients vivant en dehors de Créteil mais traités dans cette ville, i.e. 35 (30 cas vivant en dehors de Créteil identifiés pendant le recensement et 5 identifiés durant la *leakage study*). Nous avons estimé à 4.60 pour 1 000 (95 % CI 2.71-6.48) la prévalence totale de psychose traitée à Créteil (voir Figure 6 pour plus de détails).

3.4.4. Estimation de la prévalence brute à des intervalles plus courts

La Figure 7 montre la courbe de prévalence estimée uniquement sur la base des cas, recensés de façon hebdomadaire. Pour une estimation globale, une période de 5 semaines semble appropriée. Une période de 6 semaines serait plus appropriée dans le cas où nous aurions besoin de plus de détails, tels qu'une estimation de la prévalence en fonction du genre et des tranches d'âge.

Figure 6. Estimation du nombre de cas et prévalence de la psychose traitée à Créteil.

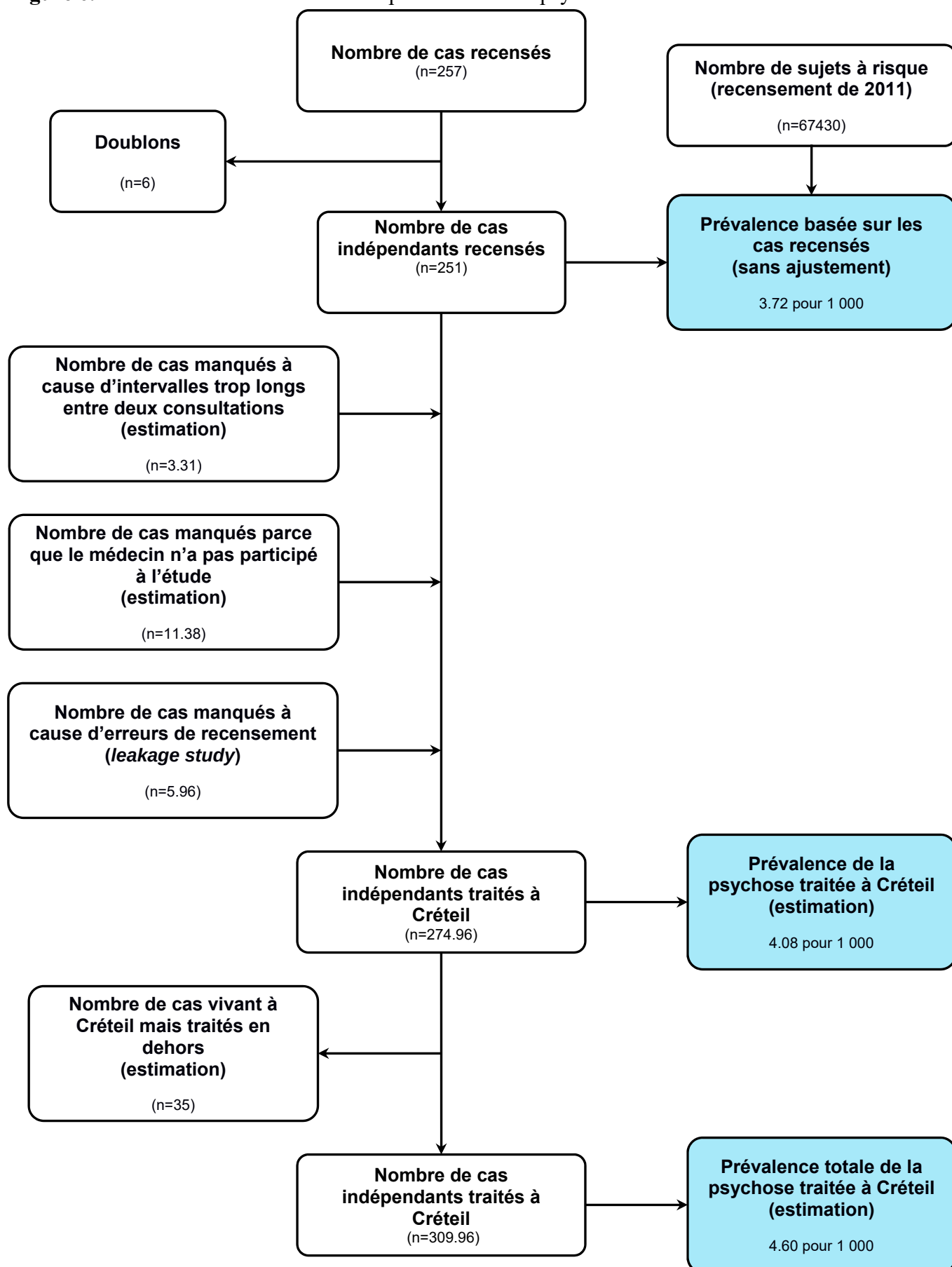
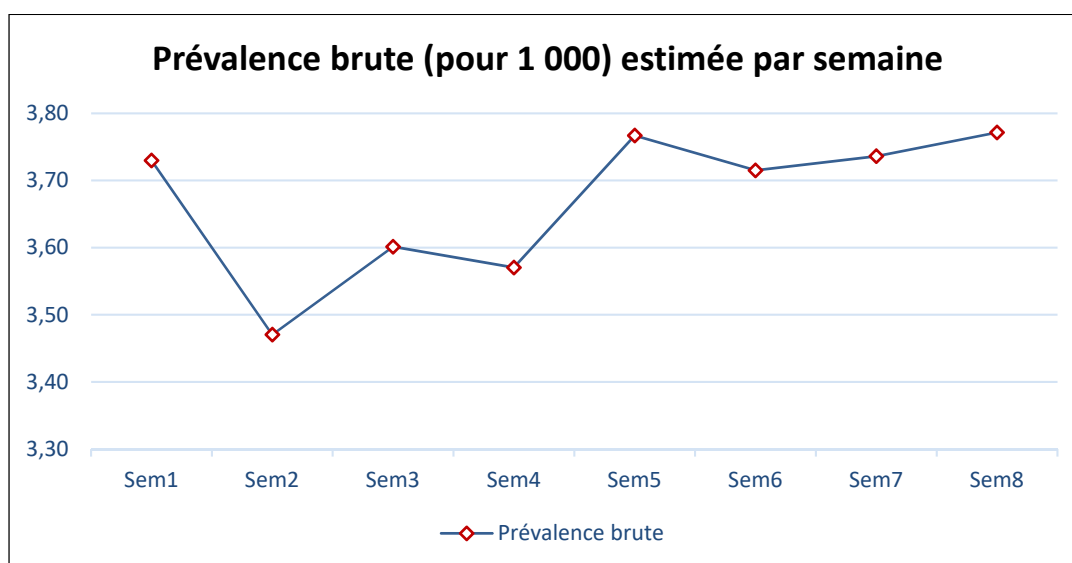


Figure 7. Prévalence brute des troubles psychotiques traités estimée par semaine



4. Discussion

Dans cette étude, nous avons rapporté la prévalence sur une période de 8 semaines des troubles psychotiques traités dans une zone urbaine en France. Après ajustement sur plusieurs sources de perte de cas, nous avons estimé la prévalence de la psychose traitée à 4.60 pour 1 000. La plupart des cas étaient suivis en ambulatoire (79.79%) par des psychiatres (98.29%) travaillant dans le secteur public (95.55%).

La prise en compte des limites de l'étude en ce qui concerne d'une part la durée (i.e. ajustement sur les intervalles entre deux consultations), d'autre part la localisation (i.e. ajustement sur les patients recevant des soins en dehors de Créteil), d'autre part le nombre de médecins participant, ou encore les erreurs de recensement (i.e. *leakage study*), entraîne un réajustement de l'estimation initiale de la prévalence (3.72 pour 1 000) et l'augmente de plus de 20%. Dans une revue systématique, Goldner et al. (2002) ont trouvé une prévalence des troubles psychotiques de 6.0 pour 1 000 (95 % CI 3.8-9.1). Nos chiffres sont dans la partie basse de ces intervalles de confiance, ce qui peut être dû à la durée moindre de notre étude (8 semaines vs. 1 an) et/ou à l'inclusion des seuls cas traités dans cette étude.

La forme de la courbe de la prévalence en fonction des tranches d'âge (voir Figure 5) produit un résultat intéressant. En supposant que les troubles psychotiques sont chroniques, nous supposons que la prévalence serait plus importante sur les dernières tranches d'âge, avec la possible exception de la tranche d'âge « 65 ans et plus » à cause d'une mortalité excessive chez les patients de cette dernière tranche souffrant de troubles psychotiques, associée à une incidence faible, et à un déclin réduit de la prévalence. Au lieu de cela, nous avons observé un pic de prévalence dans la tranche d'âge « 35-44

ans ». La prévalence la plus basse, située au niveau des tranches d'âge suivantes, peut être expliquée par une surmortalité chez les patients psychotiques ou à la baisse de l'incidence/prévalence dans les tranches d'âge supérieures. Cependant, étant donné l'amplitude de cette diminution (i.e. presque 40% entre les 35-44 ans et les 55-64 ans), il est peu probable que ces seuls facteurs puissent expliquer l'ensemble de la tendance observée qui suggère que la psychose, une fois diagnostiquée, n'est pas un trouble traité sur le reste de la vie.

Les taux d'incidence sur la même zone sont de 0.22 pour 1 000 personnes*année (Szöke, Charpeaud, et al., 2014), suggérant ainsi une durée moyenne de psychose traitée de 15 à 20 ans. Cela semble cohérent avec d'un côté les données épidémiologiques disponibles sur la schizophrénie et résumées par Saha et al. (2005) pour la prévalence et McGrath et al. (2008) pour l'incidence (incidence moyenne de 0.15 pour 1 000 personnes*année pour la schizophrénie), et de l'autre avec des études qui ont rapporté des données d'incidence et de prévalence (résumées par Saha et al. (2005)), suggérant le même intervalle (moyen) de suivi.

Plusieurs raisons sont susceptibles d'expliquer cela : soit la combinaison de troubles limités dans le temps et chroniques, soit le déplacement de patients chroniques allant vivre préférentiellement en dehors de l'aire de recensement (par exemple pour se rapprocher de centres de soins spécialisés), soit des tableaux cliniques moins sévères qui ne sont plus traités, soit enfin la rémission complète.

Sur la base des études longitudinales ou de suivi à long-terme, Saha et al. (2005) ont estimé le taux annuel de rémission à 1.37%, suggérant que la rémission peut expliquer une partie des données observées mais qu'il est probable que ce ne soit pas la seule explication. Les données d'une méta-analyse plus récente sur la rémission de la schizophrénie et des troubles apparentés (Jaaskelainen et al., 2012) ont trouvé des taux de rémission annuelle similaires (1.4%). Cependant, cette étude a aussi suggéré que ce taux diminue avec la durée des troubles. Avec un taux annuel de rémission constant de 1.4% (et en l'absence de nouveaux cas), le nombre de sujets qui ne sont pas en rémission après 20 ans de maladie approchera 75% du nombre initial de malades. Nous avons trouvé une différence significative (40%) entre la troisième tranche d'âge (35-44 ans) et la cinquième (55-64 ans), suggérant que la rémission peut expliquer une partie des données observées mais qu'il est peu probable que ce soit la seule explication. Nous avons besoin d'autres études pour expliquer cette observation, notamment des données issues d'études longitudinales.

Comme indiqué dans l'introduction, il existe très peu d'études sur la prévalence des troubles psychotiques en France. Les données les plus récentes viennent de l'étude SMPG. Celle-ci fournit pour les troubles psychotiques les chiffres suivants : 2.7%, avec 0.7% d'épisodes psychotiques isolés, et 2% de troubles psychotiques récurrents (Amad et al., 2013). Nos chiffres sont plus faibles. Une partie de la différence peut être expliquée par le fait que l'étude SMPG s'est intéressée à la prévalence vie entière,

alors que nous nous sommes intéressés à la prévalence sur une période de 8 semaines. Par ailleurs, nous avons uniquement recensé les cas de troubles psychotiques traités tandis que l'étude SMPG a recensé tous les cas, traités ou non. Enfin, certains sujets de l'étude SMPG n'ont pas reçu de diagnostic de trouble psychotique selon les critères du DSM, à cause de l'absence des critères de durée et de retentissement dans cette étude. Bien que le MINI ait fait montre d'excellentes qualités psychométriques dans une étude de validation menée auprès d'un échantillon constitué principalement de patients psychiatriques (Lecrubier et al., 1997), sa précision diagnostique, notamment sa spécificité, dans la population générale n'a pas été évaluée.

Nous devons reconnaître plusieurs limites à notre étude. Certains médecins n'y ont pas participé. Bien que nous ayons essayé d'estimer le nombre de cas manqués pour cette raison, des incertitudes persistent à propos du nombre exact de cas. Nous avons été surpris de la différence entre le nombre de cas estimés par les médecins avant le début du recensement et les cas qui ont effectivement été recensés. Nous avons envisagé rétrospectivement une possible explication : des médecins libéraux avaient inclus dans leur estimation des patients souffrant de troubles psychotiques et recevant une prescription de traitement antipsychotique d'un autre médecin. Il est à noter que les deux méthodes d'estimation des cas manqués ont produit des résultats similaires parce que les MG n'ont pas participé à l'étude (i.e. en se basant sur le nombre moyen de sujets recensés par les MG participant à l'étude ou sur le nombre de cas anticipés). Cependant, ne pas prendre en compte le nombre de cas anticipés par les psychiatres qui n'ont participé qu'à la première partie de l'étude (et considérer qu'ils avaient le même nombre de patients que le seul psychiatre libéral qui a participé à l'ensemble de l'étude) aurait abouti, de notre point de vue, à une surestimation. En utilisant cette méthode, nous aurions obtenu une estimation de 21 cas, nombre en contraste fort avec notre propre évaluation du nombre de cas pour qui ils prescrivaient un traitement antipsychotique (i.e. aucun sujet, car ces médecins proposaient principalement de la psychothérapie à leurs patients).

Une autre limite vient du fait que nous n'avons aucune information sur les médecins qui n'ont pas répondu et nous ne pouvons donc pas être sûrs que les données fournies par les médecins participant sont représentatives de l'ensemble. Cependant, plus de 80% des médecins de l'aire de recensement ont participé au moins à la première partie de l'étude. Ceux qui n'ont pas participé étaient pour la plupart MG, groupe duquel nous avons obtenu les données les moins nombreuses. Le nombre de cas manqués pour cette raison doit donc être faible.

Afin d'estimer le nombre de cas manqués à cause d'erreurs de recensement, nous avons mené une *leakage study*. Nous avons limité cette étude aux psychiatres du CMP et il n'est pas certain qu'étendre les résultats de la *leakage study* à tous les médecins était approprié. Néanmoins, le CMP nous a permis de recenser une large majorité des cas (presque 80%). Même si les résultats avaient été différents pour les autres médecins, il est probable que l'impact sur l'estimation globale aurait été limité.

Nous n'avions aucun moyen d'estimer exactement le nombre de sujets vivant dans l'aire de recensement mais traités en dehors. Créteil est proche d'autres zones urbaines, dont Paris, mais elle est aussi bien équipée pour prendre en charge les patients souffrant d'un trouble psychotique. Bien qu'il soit probable qu'il y ait un nombre significatif de patients qui sont traités en dehors de leur ville, il est aussi probable, pour ce qui concerne la ville de Créteil, que ce nombre n'excède pas le nombre de patients traités à Créteil et qui n'y vivent pas.

Une autre limite de notre étude vient du fait que nous n'avons pas recueilli d'informations concernant des diagnostics spécifiques. Cela nous empêche de comparer nos résultats avec ceux de la littérature, car la plupart concernent la schizophrénie. Notre méthode d'identification des cas était basée sur la présence de symptômes caractéristiques que nous avons pensés être plus fiables et ayant une meilleure fidélité inter-juges que des diagnostics spécifiques, notamment pour les cas identifiés par les MG.

Un autre point important est que nous nous sommes intéressés à la prévalence de la psychose traitée qui est par définition plus faible que la prévalence de la psychose. Le nombre de cas non-traités n'a pas pu être estimé à partir de notre méthodologie. Nous avons aussi fait le choix de limiter notre étude aux troubles psychotiques définis par le DSM-IV-TR, aussi appelés psychoses non-affectives. Par conséquent, nos résultats ne s'appliquent pas à tous les troubles avec caractéristiques psychotiques, tels que les troubles de l'humeur avec caractéristiques psychotiques (parfois appelés « psychoses affectives »).

Finalement, nous avons mené notre étude sur un site hautement urbanisé. L'influence de l'urbanisation sur la prévalence des troubles psychotiques n'est pas claire. Bien que la revue de Saha et al. n'ait pas trouvé de différence significative de prévalence en fonction du degré d'urbanisation, ses conclusions contrastent avec des données montrant des taux d'incidence significativement plus élevés dans des zones urbaines (March et al., 2008; Saha et al., 2005; van Os, Hanssen, Bijl, & Vollebergh, 2001). Ainsi, nos résultats ne peuvent pas être généralisés à l'ensemble de la population française, notamment en ce qui concerne des sites ruraux.

De nos résultats découlent plusieurs implications. D'abord, ils soulignent le besoin de renforcer l'offre de soins en santé mentale adéquate et spécifique aux jeunes adultes. Ensuite, ils suggèrent que nous avons besoin de recherches plus nombreuses et approfondies pour comprendre les différences de prévalence entre les sujets quarantenaires et les sujets de la tranche d'âge « 55-64 ans ». Il est essentiel que de futures investigations explorent les besoins de soins psychiatriques des patients qui ne sont plus en contact avec les services de soins. Cela impliquerait une prise de conscience de ce phénomène et nécessiterait une meilleure collaboration entre psychiatres et MG.

Conclusions

Les estimations de notre étude sont en phase avec les résultats de celles menées dans d'autres pays. Dans notre étude, l'attention particulière portée aux cas manqués, la collecte de données complémentaires (dont une *leakage study*) et l'estimation du nombre de cas manqués ont mené à une élévation significative de l'estimation de la prévalence (plus de 20%). Cela indique qu'une étude attentive des limites méthodologiques en amont du recueil de données est essentielle pour obtenir des estimations de prévalence valides.

Notons un résultat intéressant qui mérite de plus amples investigations : la différence importante des taux de prévalence entre les tranches d'âge, avec un taux étonnamment bas dans la tranche des « 55-64 ans », un résultat plus prononcé chez les hommes. La compréhension de l'origine de la différence entre les tranches d'âge « 35-44 ans » et « 55-64 ans » pourrait contribuer à la mise en place de nouvelles politiques de santé mentale visant à réduire la mortalité de cette population et à améliorer l'identification et le traitement de patients qui sont toujours symptomatiques mais qui sont en dehors du circuit de soin.

Dans l'Etude n°1, nous avons trouvé un taux de prévalence ajusté des troubles psychotiques traités de 4.60 pour 1 000. Nos résultats montrent également des variations de ce taux en fonction du sexe et de l'âge. La prévalence chez les hommes croissait entre 18 et 44 ans puis chutait à partir de 45 ans. Chez les femmes, la prévalence croissait entre 18 et 54 ans et décroissait ensuite, de façon plus progressive que chez les hommes. La différence conséquente entre les taux de prévalence brut (3.72 pour 1 000) et ajusté (4.60 pour 1 000) montre l'importance de la recherche en amont des différentes sources de cas manqués (pour une synthèse plus détaillée de cet article, voir page 171).

L'âge et le sexe sont deux facteurs qui influencent les taux de prévalence des troubles psychotiques non-affectifs. Cependant, d'autres facteurs peuvent expliquer ces variations. Nous explorons dans les deux études suivantes (Etudes n°2 et 3) l'implication de trois facteurs de risque environnementaux populationnels : le taux de migrants, la fragilité économique, et la fragmentation sociale.

III. Facteurs de risque environnementaux associés à la prévalence des troubles psychotiques

Dans l'étude d'épidémiologie descriptive que nous venons de présenter, nous avons montré des variations importantes de la prévalence des troubles psychotiques en fonction de l'âge et du sexe. Ces variations sont probablement liées à d'autres facteurs. Afin d'identifier certains d'entre eux, nous avons poursuivi nos investigations en menant un travail d'épidémiologie analytique.

Les travaux utilisant cette méthodologie ont permis l'identification de plusieurs facteurs de risque populationnels associés à la prévalence des troubles psychotiques (e.g. taux de migrants, fragmentation sociale, fragilité économique). De ces travaux a découlé la formulation de plusieurs hypothèses sur les liens entre l'exposition à des facteurs de risque environnementaux populationnels et la survenue de troubles psychotiques. Par exemple, une série de travaux a montré un risque accru de développer ces troubles chez les personnes migrantes (Fearon & Morgan, 2006; Harrison, Owens, Holton, Neilson, & Boot, 1988; Ødegård, 1932). Plusieurs hypothèses étiopathogéniques ont été avancées depuis ces travaux. Celles qui semblent le plus probables actuellement proposent que le fait d'être migrant expose à plus d'adversités sociales telles que le chômage, le fait de vivre seul, ou de subir des expériences de discrimination. Des facteurs populationnels comme la densité ethnique (i.e. la proportion de personnes migrantes partageant la même ethnicité au sein d'un quartier) constituent des facteurs de protection face aux adversités sociales (Morgan, Charalambides, Hutchinson, & Murray, 2010).

La plupart des études antérieures ont mené leurs investigations à un niveau macroscopique, c'est-à-dire au niveau de villes, de départements ou de régions. Elles offrent des résultats avec une résolution spatiale grossière qui rendent difficile la compréhension des patterns de répartition géographique des cas.

L'Etude n°2 est un travail d'épidémiologie analytique et a un objectif : explorer l'implication de différents facteurs de risque environnementaux dans la distribution spatiale des cas de trouble psychotique dans une zone fortement urbanisée de la région parisienne. L'analyse se déroule à un niveau infra-communal.

Ce travail a fait l'objet d'un article intitulé « Spatial distribution of psychotic disorders in an urban area of France: an ecological study » paru dans la revue Scientific Reports (Pignon et al., 2016).

Nous avons participé au recueil de données ainsi qu'à la rédaction de cet article.

Pignon, B., Schürhoff, F., **Baudin, G.**, Ferchiou, A., Richard, J.-R., Saba, G., ... Szöke, A. (2016). Spatial distribution of psychotic disorders in an urban area of France: an ecological study. *Scientific Reports*, 6, 26190.

RESUME :

Introduction. Les études d'analyse des variations à l'échelle infra-communale des troubles psychotiques non-affectifs (TPNA) se sont principalement focalisées sur l'incidence. Cependant, les études de prévalence renseignent sur les facteurs associés à l'évolution des troubles et donnent des indications pour une meilleure allocation des ressources de soin dévolues à la santé mentale. Cette étude s'est proposée d'analyser la distribution des cas de TPNA dans une zone urbaine en France.

Méthodes. Le nombre de cas dans chaque quartier a été modélisé en fonction de potentielles variables de confusion et des variables écologiques suivantes : la densité de migrants, la fragilité économique et la fragmentation sociale. Nous avons eu recours à des modèles statistiques de complexité croissante : des modèles fréquentistes (des régressions de Poisson et binomiales négatives) et plusieurs modèles bayésiens. Pour chaque modèle, nous avons vérifié les conditions de validité et la correspondance aux données afin de tester une possible variation spatiale de la prévalence.

Résultats. Les données ont montré une sur-dispersion significative (invalidant les modèles de régression de Poisson) et une autocorrélation résiduelle (suggérant l'utilisation de modèles bayésiens). Le meilleur modèle bayésien était celui de Leroux (i.e. un modèle supposant une forte corrélation entre les zones adjacentes et une plus faible corrélation avec les zones plus éloignées), avec la fragilité économique comme variable explicative (OR = 1.13, 95% CI [1.02–1.25]). En comparaison avec les modèles fréquentistes, le modèle bayésien correspondait mieux aux données.

Discussion. La distribution spatiale du nombre de cas n'est pas aléatoire et est liée à la fragilité économique.

1. Introduction

Les études écologiques sont menées au niveau populationnel plutôt qu'au niveau individuel, ce qui permet d'analyser les expositions et les réponses d'un groupe sans les mesurer au niveau individuel (Hart, 2011). Ces études sont utiles pour décrire la distribution spatiale des troubles et permettent d'explorer les liens de celle-ci avec des caractéristiques populationnelles des zones étudiées. A un niveau infra-communal, ces analyses peuvent mettre en lumière les sources d'hétérogénéité sous-tendant les patterns de distribution spatiale et de révéler des tendances invisibles au niveau individuel. Elles sont donc pertinentes pour les recherches épidémiologiques et la répartition des ressources de soin. Les variations au niveau de petites zones sont faciles à interpréter et moins sujettes au biais écologique lié à une hétérogénéité en terme d'exposition à des facteurs de risque environnementaux populationnels au sein d'une même zone (Richardson, Thomson, Best, & Elliott, 2004). La plupart des études sur les variations géographiques des troubles psychotiques non-affectifs (TPNA) menées à un niveau « macroscopique » (i.e. entre régions ou pays) ou infra-communal se sont intéressées à l'incidence plutôt qu'à la prévalence. Plusieurs études d'incidence ont identifié l'influence de facteurs tels que le niveau d'urbanisation (March et al., 2008; Szöke, Charpeaud, et al., 2014), le nombre de migrants et la densité ethnique (Boydell et al., 2001; Lasalvia et al., 2014; Veling et al., 2008), la fragilité économique (Croudace, Kayne, Jones, & Harrison, 2000; Kirkbride et al., 2014; Lasalvia et al., 2014) ou la fragmentation sociale (Allardyce et al., 2005; Bhavsar, Boydell, Murray, & Power, 2014; Lasalvia et al., 2014; Omer et al., 2014). Les études d'incidence offrent des informations sur les facteurs d'exposition précédant le début des troubles ou coïncidant avec lui, et suggèrent l'existence d'un lien de causalité. Elles sont considérées comme la référence des études d'identification des facteurs de risque d'un trouble. Les estimations de la prévalence sont influencées à la fois par les facteurs de risque mais aussi par les différentes évolutions de la maladie. Elles sont moins utiles que les études d'incidence pour identifier des facteurs de risque mais donnent des indications sur les facteurs modificateurs de la maladie (Stolk et al., 2008). Elles sont donc complémentaires des études d'incidence et permettent une meilleure répartition des ressources de soins (Grimes & Schulz, 2002). La plupart des études sur les variations géographiques de la prévalence des TPNA ont été menées à un niveau macroscopique (Saha et al., 2005; van Os et al., 2001). Très peu de travaux ont exploré la prévalence à un niveau infra-communal et moins encore se sont intéressés aux facteurs influençant les variations. Par exemple, Tizón a comparé deux zones de Barcelone socialement contrastées et a trouvé une prévalence plus importante dans la zone ayant le niveau socio-économique (NSE) le plus modeste (Tizón et al., 2009). Récemment, à un niveau individuel, Termorshuizen et al. ont observé une influence de la densité ethnique sur la prévalence des TPNA (Termorshuizen et al., 2014).

Les études écologiques des variations géographiques des TPNA soulèvent plusieurs problèmes méthodologiques et statistiques. La variance de variables de comptage d'occurrences rares est souvent

supérieure à la moyenne, ce qui contrevient à un critère d'utilisation de la régression de Poisson, le modèle statistique standard utilisé pour les données de comptage. D'autres modèles fréquentistes pourraient contourner ce problème, comme les modèles utilisant des régressions binomiales négatives. Cependant, les données concernant un ensemble d'unités spatiales ne se chevauchant pas montrent souvent une autocorrélation spatiale résiduelle (Lee, 2013) i.e. les comptages de zones adjacentes présentent moins de différences que des comptages de zones plus éloignées entre elles (Kirkbride et al., 2014; Richardson et al., 2004). Cette autocorrélation contrevient à la présomption d'indépendance des résidus et d'indépendance de la variance des résidus (i.e. homoscedasticité), deux présomptions de toutes les méthodes fréquentistes (Bertolino, Racugno, & Moreno, 2000; Cameron & Trivedi, 2013). Cela signifie en effet que le modèle statistique utilisé pour l'analyse des données prend en compte l'ensemble de la variance des données. Les modèles fréquentistes incluant un paramètre d'échelle spatiale pourraient prendre en compte cette autocorrélation mais les modèles bayésiens offrent une approche plus naturelle pour modéliser la dépendance spatiale entre zones adjacentes (Torabi, 2012). Les modèles bayésiens évitent ces difficultés ; ils modélisent explicitement l'autocorrélation spatiale en se basant sur une hypothèse a priori de la structure spatiale (modèles bayésiens autorégressifs conditionnels ; CAR) (Banerjee, Carlin, & Gelfand, 2003; Lee, 2013). A notre connaissance, une seule étude de prévalence a utilisé des méthodes bayésiennes (Moreno, García-Alonso, Negrín Hernández, Torres-González, & Salvador-Carulla, 2008). Dans cette étude, Moreno et al. ont identifié un point chaud (i.e. un ensemble de zones à forte prévalence) de schizophrénie. Cette étude montre l'utilité des méthodes spatiales bayésiennes pour l'analyse des données géographiques des TPNA. Cependant, les auteurs n'ont pas étudié les relations entre la prévalence et des variables écologiques. L'objectif de notre article était d'étudier la distribution spatiale des cas prévalents de TPNA dans une zone urbaine en France et d'analyser les relations de celle-ci avec des variables écologiques. Pour cela, nous avons évalué la validité et la qualité de l'ajustement aux données de plusieurs modèles fréquentistes et bayésiens. En nous basant sur de précédentes études sur la distribution de l'incidence ou de la prévalence, nous avons aussi inclus dans ces modèles trois variables écologiques/populationnelles : la densité de migrants, la fragilité économique et la fragmentation sociale.

2. Méthodes

2.1. Aire de recueil des données et population à risque

L'aire de recueil des données a inclus deux villes adjacentes du Sud-Est de Paris : Créteil et Maisons-Alfort. Pour le recensement, l'Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques (INSEE) découpe les villes en zones géographiques appelées Ilots Regroupés pour l'Information Statistique (IRIS). Ces IRIS sont homogènes en terme de type d'habitat. Les frontières entre IRIS suivent des

éléments naturels ou construits (e.g. cours d'eau, axes routiers) (Institut national de la statistique et des études économiques, 2015b). Créteil et Maisons-Alfort comportent 54 IRIS. Nous avons exclu une zone périphérique destinée aux gens du voyage au sein de laquelle vivent environ 925 personnes. Nous avons fait ce choix à cause des difficultés à recenser précisément les cas de TPNA et la population à risque. Selon le recensement de 2010, entre 1 223 et 4 977 personnes résidaient dans les 53 IRIS restants (moyenne = 2 064, écart-type = 705). Au total, 109 397 personnes (66 681 à Créteil et 42 716 à Maisons-Alfort) faisaient partie de la population à risque totale (i.e. personnes âgées de 18 ans et plus) (Institut national de la statistique et des études économiques, 2015a).

L'aire de recueil de données est une zone densément peuplée, avec 8 568 habitants par kilomètre carré, avec une forte proportion de migrants (les migrants représentent 19.8% de la population), et un fort taux de chômage (12.6%). A titre de comparaison, la région Île-de-France a une densité de population moyenne de 991 habitants par kilomètre carré, 18.2% de migrants et 8.8% de taux de chômage. En France métropolitaine, la densité est de 99 habitants par kilomètre carré, la proportion de migrants est de 8.9% et le taux de chômage de 10.6%.

2.2. Recensement des cas et données recueillies

Deux recensements des cas des TPNA traités (i.e. schizophrénie, trouble schizophréniforme, trouble schizoaffectif et trouble délirant chronique) ont été menés, l'un à Créteil, l'autre à Maisons-Alfort. Les méthodes employées sont décrites en détail ailleurs (Andrei Szöke et al., 2015) et sont résumées ici.

Nous avons contacté les médecins travaillant dans les aires de recueil et susceptibles de traiter des patients pour un TPNA (i.e. les médecins généralistes [MG] et les psychiatres). Durant 8 semaines (en 2014 pour Créteil et en 2015 pour Maisons-Alfort), tous les médecins ayant accepté de participer ont recensé de manière prospective les cas de TPNA qu'ils ont reçus en consultation. Les critères d'inclusion étaient les suivants : âge de 18 ans ou plus, diagnostic de TPNA selon les critères du DSM-IV-TR (i.e. codes 295.xx, 297.x, 298.x) (American Psychiatric Association, 2000) et prescription d'un traitement antipsychotique au cours de la consultation. Étaient exclus du recensement les patients présentant des symptômes psychotiques causés par une substance, une affection médicale ou un trouble de l'humeur. Nous avons prêté une attention spéciale à l'évitement des doublons. Des données sociodémographiques, dont l'IRIS de résidence de chaque patient, ont été recueillies. Nous avons complété ce recensement prospectif par plusieurs méthodes d'estimation des cas non-répertoriés par les médecins, dont une *leakage study*, ce qui nous a amenés à identifier de nouveaux cas. Les patients vivant à long terme en institution ou en dehors des aires de recensement ont été exclus des analyses spatiales.

Nous avons calculé les rapports de taux de prévalence, notamment les rapports entre les taux observés et les taux attendus pour chaque IRIS. Les taux de prévalence attendus ont été calculés sur la base de la

prévalence par sexe et par tranche d'âge dans l'ensemble de l'aire de recensement et du nombre de personnes à risque par sexe et par tranche d'âge de chaque IRIS.

Le Comité d'Ethique compétent (Comité de Protection des Personnes Île-de-France VI) a examiné et approuvé le protocole de recherche (numéro 2011-A01209-32), en accord avec la Déclaration d'Helsinki. Le Comité d'Ethique a confirmé que, pour des raisons éthiques, il était important de préserver l'anonymat des participants et que, par conséquent, nous n'avions pas besoin de consentement écrit. Les données de recensement envoyées aux chercheurs étaient anonymes et les patients n'ont pas eu de contact avec l'équipe de recherche.

2.3. Analyses statistiques

2.3.1. Présentation générale

Notre objectif était d'étudier la distribution spatiale des TPNA et d'identifier le modèle statistique le plus approprié, i.e. qui corresponde le mieux aux données. Pour cela, nous avons modélisé le nombre de cas dans chaque IRIS (variable dépendante) en fonction de plusieurs variables indépendantes. Nous avons utilisé trois méthodes statistiques de complexité croissante : les régressions de Poisson, les régressions binomiales négatives et les méthodes bayésiennes (spatiales). Nous avons commencé par la méthode la plus simple (Poisson) et nous avons continué avec les méthodes plus complexes si, et seulement si, cela s'avérait nécessaire d'après les tests de correspondance des modèles aux données. Pour chaque méthode statistique testée, nous avons utilisé une méthode pas-à-pas ascendante pour tester les modèles avec un nombre croissant de variables explicatives.

Nous avons choisi les variables indépendantes parmi des variables de confusion et explicatives. Etant donné que le nombre de cas par IRIS pouvait différer selon le nombre de résidents à risque, la répartition des différentes tranches d'âge, ou du sexe (Aleman, Kahn, & Selten, 2003; Saha et al., 2005), nous avons systématiquement procédé à un ajustement sur ces trois facteurs (i.e. variables de confusion). Nous avons choisi d'étudier trois variables explicatives, présentées plus bas. Les modèles initiaux ont inclus seulement les variables de confusion. Les modèles suivants ont inclus un nombre croissant de variables explicatives qui n'étaient retenues que si elles amélioraient les modèles précédents.

Pour choisir le meilleur modèle en fonction du nombre de variables, pour toutes les méthodes statistiques, et de l'hypothèse a priori, pour les modèles bayésiens, nous avons utilisé les indices de correspondance habituels : le critère d'information d'Akaike (*Akaike Information Criterion*; AIC) pour les modèles fréquentistes et le critère d'information de déviance (*Deviance Information Criterion*; DIC) pour les modèles bayésiens (Spiegelhalter, Best, Carlin, & Van Der Linde, 2002). Ces indices donnent une estimation de la correspondance du modèle aux données, en tenant compte de sa complexité (en pénalisant les modèles plus complexes). Les valeurs les plus faibles indiquent les meilleurs modèles.

Enfin, à partir du meilleur modèle retenu, nous avons calculé les valeurs des risques relatifs (RR) postérieurs, c'est-à-dire le risque lissé, afin d'identifier les aires présentant une élévation significative de la prévalence (« point chaud »).

2.3.2. Données utilisées dans les analyses

Pour ajuster sur le sexe et l'âge, nous avons utilisé la procédure recommandée par Guo (Guo, 2011). Les données de recensement disponibles nous ont permis de définir quatre tranches d'âge pour déterminer le nombre de sujets à risque en fonction de l'âge. Les taux de prévalence chez les hommes et les femmes étaient similaires dans trois tranches d'âge et significativement différents pour la tranche d'âge 25-39 ans. Les variables d'ajustement ont été définies comme la proportion de résidents à risque dans les 5 groupes (les 18-24 ans, les femmes âgées de 25 à 39 ans, les hommes âgés de 25 à 39 ans, les 40-54 ans et les 55 ans et plus). La tranche d'âge 55 ans et plus a été définie comme référence pour la variable âge et n'a pas été incluse dans le modèle. Enfin, pour tenir compte des différences de taille de population entre les IRIS, nous avons utilisé le log du nombre de personne à risque. Tous les dénominateurs provenaient du recensement national français de 2010.

Sur la base de la littérature sur les TPNA (Allardyce et al., 2005; Allardyce & Boydell, 2006; Saha et al., 2005) et des données de recensement disponibles, les variables indépendantes incluses dans les modèles statistiques étaient des mesures de la fragilité économique (ECON), de la densité de migrants (MIG), et de la fragmentation sociale (FRAG) pour chaque IRIS. Pour calculer ces variables, nous avons utilisé des proxys issus des données de recensement. ECON correspondait au pourcentage de personnes au chômage et à la proportion de foyers ne possédant pas au moins une voiture (Allardyce et al., 2005; Croudace et al., 2000; Omer et al., 2014). MIG correspondait au pourcentage de migrants de première génération (i.e. nés à l'étranger) et d'étrangers vivant dans l'IRIS (Croudace et al., 2000; Veling et al., 2008). FRAG correspondait à la proportion de personnes vivant au sein de l'IRIS depuis moins de deux ans et de personnes vivant seules (Allardyce et al., 2005). Pour chacune de ces variables, nous avons utilisé la même procédure que Allardyce et al. (2005) qui consiste à standardiser les scores avec une moyenne de 0 et un écart-type de 1 (i.e. calculer des scores Z) puis à additionner ces deux scores.

2.3.3. Modélisation statistique : approche non-spatiale (fréquentiste)

Les premières analyses ont utilisé des modèles fréquentistes, i.e. des modèles considérant que les IRIS sont distribués aléatoirement et que les nombres de cas sont analysés indépendamment de leur localisation géographique. Dans le premier modèle, nous avons utilisé des régressions de Poisson. La validité de cette méthode requiert que la moyenne de la variable dépendante soit (à peu près) égale à sa variance. Cependant, dans des études portant sur des zones réduites et des troubles rares, on observe souvent une sur-dispersion, c'est-à-dire que la variance du nombre de cas excède la moyenne (Kirkbride

et al., 2014). Nous avons donc testé la sur-dispersion de la variable dépendante en utilisant le test de Dean (Dean, 1992).

En cas de sur-dispersion significative, un modèle de régression binomiale négative a été utilisé, comme le recommandent Cameron et Trivedi (Cameron & Trivedi, 2013). Comme indiqué plus haut, pour ces deux modèles fréquentistes, nous avons eu recours à une méthode pas-à-pas ascendante pour la sélection des variables à ajouter. Nous avons commencé avec les variables de confusion puis nous avons ajouté chacune des variables explicatives (ECON, MIG, FRAG). Si le score AIC montrait une amélioration de la correspondance aux données, nous conservions le modèle puis nous lui ajoutions de nouvelles variables explicatives, une à une.

Après avoir trouvé le meilleur modèle fréquentiste (en utilisant les régressions de Poisson ou les régressions binomiales négatives), nous avons utilisé le test I de Moran pour évaluer la présence d'une autocorrélation spatiale résiduelle (Cliff & Ord, 1972). L'existence d'une autocorrélation spatiale significative nécessite l'utilisation de modèles bayésiens qui la prennent en compte.

Enfin, nous avons représenté graphiquement sur une carte le rapport des valeurs prévues par le meilleur modèle sur les valeurs observées.

2.3.4. Modélisation statistique: approche spatiale (bayésienne)

Les modèles CAR sont spécifiés dans un cadre bayésien, où l'inférence est basée sur une simulation de Monte-Carlo par chaînes de Markov (MCMC), i.e. une simulation combinant la distribution a priori avec les données observées, et mènent à la probabilité a posteriori (Lee, 2013). Les modèles bayésiens permettent que la structure des effets aléatoires soit spécifiée a priori avec des modèles CAR basés sur des matrices de proximité des unités spatiales. Plusieurs versions des modèles CAR ont été développées. Elles diffèrent au niveau de leur hypothèse a priori sur la structure spatiale des données. Afin de choisir le modèle spatial capable de correspondre le mieux aux données, nous avons comparé différents modèles implémentés dans le package R CARBayes. Le premier est le modèle indépendant (IND) qui ne suppose aucune corrélation spatiale et pondère le risque de chaque zone avec la moyenne globale. Le deuxième modèle est le modèle intrinsèque autorégressif (IAR) qui pondère le risque des zones avec le risque de toutes les zones qui leur sont immédiatement adjacentes. Des modèles globaux plus complexes, qui émettent des hypothèses sur la nature de l'effet aléatoire spatial, incluent à la fois une forte corrélation entre les zones adjacentes et une plus faible corrélation spatiale entre les zones éloignées. Deux de ces modèles sont implémentés dans CARBayes : les modèles de Besag, York et Mollié (BYM) et de Leroux (pour plus de détails, voir Lee, 2013). Le modèle de Leroux inclut des paramètres séparés des phénomènes de sur-dispersion et de force de la dépendance spatiale (Leroux, Lei, & Breslow, 2000). Pour trouver le modèle bayésien correspondant le mieux (type de modèle et variables explicatives), nous

avons utilisé l'approche de modélisation pas-à-pas ascendante décrite pour les modèles fréquentistes mais en utilisant le DIC pour évaluer la correspondance.

Selon les pratiques standards des modélisations bayésiennes hiérarchiques, tous les modèles ont été itérés plusieurs milliers de fois pour atteindre la convergence (vers la distribution théorique). Cette convergence a été évaluée en utilisant la méthode de Geweke (avec les valeurs absolues du score Z du diagnostic de Geweke < 1.96 suggérant que la convergence a été atteinte) (Cowles & Carlin, 1996).

Comme pour les modèles fréquentistes, nous avons représenté graphiquement sur une carte le rapport des valeurs prévues par le meilleur modèle sur les valeurs observées (i.e. la qualité du modèle).

Enfin, nous avons comparé la correspondance des meilleurs modèles fréquentiste et bayésien. Pour cela, nous avons utilisé deux critères statistiques : d'une part le coefficient de détermination (R^2) entre les valeurs prédites et observées et d'autre part l'écart quadratique moyen (EQM). Nous avons considéré qu'une haute proportion de la variance expliquée par le modèle (R^2 élevé) associée à une faible différence des moyennes entre les valeurs prédites et observées (EQM bas) étaient des indicateurs d'une meilleure correspondance des données aux modèles.

Une fois le modèle correspondant le mieux aux données identifié, nous avons calculé les valeurs du risque lissé, soit le nombre de cas prédits par le modèle (valeurs correspondantes a posteriori) divisé par le nombre attendu de cas (basé sur la prévalence standardisée, selon le sexe et l'âge) dans chaque IRIS. Suivant Richardson et al., nous avons considéré qu'un risque lissé supérieur à 1 avec une probabilité supérieure à 75% permettait d'identifier des zones à risque élevé, définies comme « points chauds » (Richardson et al., 2004).

2.4. Logiciel

Pour toutes les analyses et la création des cartes, nous avons utilisé le logiciel statistique R version 3.1.0 (<http://www.R-project.org>), avec le package CARBayes pour les analyses statistiques (Lee, 2013). La méthode de Geweke a été utilisée telle qu'implémentée dans le package Coda (Plummer, Best, Cowles, & Vines, 2006).

3. Résultats

3.1. Statistiques descriptives

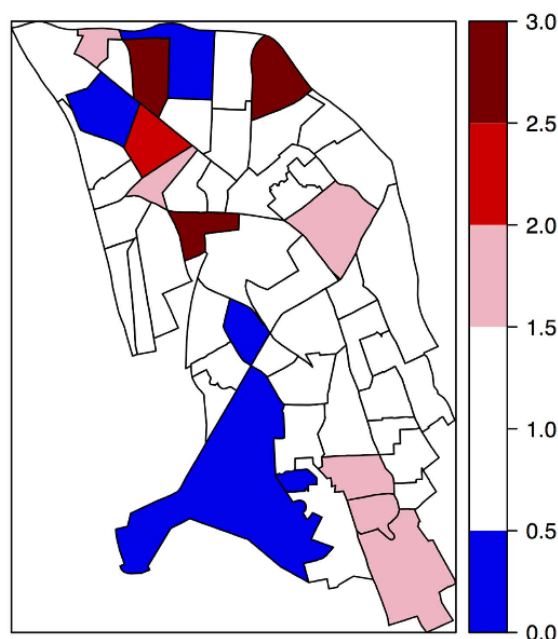
Au total, 462 patients traités pour TPNA ont été identifiés, parmi lesquels 104 vivant en dehors de l'aire de recensement ou dans une institution de soins de longue durée. Finalement, 358 cas (64.0% de Créteil, 36.0% de Maisons-Alfort) ont été inclus dans les analyses spatiales. La plupart des patients étaient suivis en ambulatoire (83.7%), 93.3% étaient traités par des psychiatres du secteur public, 4.4% par des psychiatres libéraux, et 2.3% par des MG. Le nombre de cas et la prévalence par sexe et tranche d'âge sont présentés dans le Tableau 3. La Figure 8 représente la carte des rapports de taux de prévalence par IRIS.

Tableau 3. Nombre de cas et prévalences par sexe et par tranche d'âge

Tranches d'âge	Femmes	Hommes	Total
	Nombre de cas Population à risque ¹ Prévalence (%) [95% CI ²]	Nombre de cas Population à risque ¹ Prévalence (%) [95% CI ²]	Nombre de cas Population à risque ¹ Prévalence (%) [95% CI ²]
18-24 ans	6	11	17
	7 651	6 799	14 450
	0.07 [0.01-0.15]	0.16 [0.07-0.25]	0.12 [0.07-0.18]
25-39 ans	31	86	117
	15 865	14 859	30 724
	0.20 [0.12-0.26]	0.58 [0.46-0.70]	0.38 [0.31-0.45]
40-54 ans	69	85	154
	12 906	11 108	24 014
	0.53 [0.39-0.67]	0.71 [0.61-0.91]	0.64 [0.54-0.74]
55 ans et plus	36	34	70
	31 752	25 953	57 705
	0.11 [0.07-0.15]	0.13 [0.09-0.17]	0.12 [0.09-0.15]

¹Population à risque : nombre de personnes âgées de 18 ans et plus et résidant dans l'aire de recensement. ² 95% CI : Intervalle de confiance à 95%.

Figure 8. Carte des rapports de taux de prévalence (i.e. rapport des taux de prévalence observés par IRIS sur les taux attendus par IRIS¹)



¹Les taux de prévalence attendus sont calculés à partir de la prévalence par sexe et tranche d'âge sur l'ensemble de l'aire de recensement et le nombre de personnes à risque par sexe et par tranche d'âge dans chaque IRIS. Carte créée avec le logiciel R (<http://www.R-project.org>) version 3.1.0.

3.2. Modélisation statistique

3.2.1. Méthodes fréquentistes : modèles de régressions de Poisson et négatives binomiales

Le meilleur modèle de Poisson (AIC le plus bas) était celui avec ECON comme seule variable explicative (avec plus de cas dans les zones les plus défavorisées, OR = 1.13, 95% CI [1.04–1.23], $p = 0.003$). Cependant, le test de Dean a montré une sur-dispersion (résultat : $7.48 > 1.96$). Le modèle n'était pas valide pour les données.

Le meilleur modèle de régression binomiale négative était celui avec FRAG comme seule variable explicative (association non-significative : OR = 0.89, 95% CI [0.78–1.02]), $p = 0.12$). Le test de Moran ($p = 0.05$) a montré qu'une autocorrélation résiduelle pourrait être présente. Nous avons donc décidé d'utiliser les méthodes spatiales bayésiennes et de comparer ensuite les meilleurs modèles fréquentiste et bayésien.

Une description détaillée des étapes et des résultats qui ont mené à cette sélection est présentée dans le Tableau 4.

La Figure 9.a représente graphiquement la qualité de correspondance du modèle binomial avec FRAG comme variable explicative.

Tableau 4. Comparaison des modèles fréquentistes

Modèle de Poisson		Critère d'information d'Akaike (AIC)
Modèle basique (ajusté sur l'âge et le sexe)		292.43
1 variable explicative	MIG ¹	289.57
	ECON ²	285.77
	FRAG ³	289.95
2 variables explicatives : ECON+	MIG	288.59
	FRAG	286.22
Modèle binomial négatif		Critère d'information d'Akaike (AIC)
Modèle basique (ajusté sur l'âge et le sexe)		286.29
1 variable explicative:	MIG ¹	286.44
	ECON ²	286.05
	FRAG ³	285.94
2 variables explicatives : FRAG+	MIG	286.72
	ECON	286.72

¹MIG : Densité de migrants. ²ECON : Fragilité économique. ³FRAG: Fragmentation sociale.

3.2.2. Méthodes bayésiennes

La comparaison des différents modèles bayésiens a montré que le meilleur modèle (DIC le plus bas) était le modèle de Leroux avec ECON comme seule variable explicative. Ainsi, le modèle CAR a priori qui correspondait le mieux aux données était caractérisé à la fois par une forte corrélation entre les zones adjacentes et une plus faible corrélation entre des zones plus éloignées. Le nombre de cas par IRIS était influencé par la fragilité économique dans les petites unités géographiques (avec plus de cas dans les zones les plus défavorisées : OR = 1.13, 95% CI [1.02–1.25]). Les variables MIG (OR = 1.09, 95% CI [0.99–1.19]) et FRAG (OR = 0.90, 95% CI [0.78–1.04]) n'étaient pas significativement associées au nombre de cas par IRIS. Une description détaillée des étapes et des résultats qui ont mené à cette sélection est présentée dans le Tableau 5.

Tableau 5. Comparaison des modèles bayésiens

Modèle		Critère d'Information de Déviance (DIC)			
		IND ⁴	IAR ⁵	BYM ⁶	LER ⁷
Modèle basique (ajusté sur l'âge et le sexe)		270.11	270.91	270.01	269.54
MIG ¹		268.65	269.93	270.05	267.46
ECON ²		266.03	269.80	269.42	265.12
FRAG ³		266.54	270.12	271.42	267.56
Deux variables	MIG	269.24	270.08	270.18	265.69
explicatives: ECON +:	FRAG	267.08	270.31	270.26	266.67

¹MIG : Densité de migrants. ²ECON : Fragilité économique. ³FRAG: Fragmentation sociale. ⁴IND : modèle indépendant.

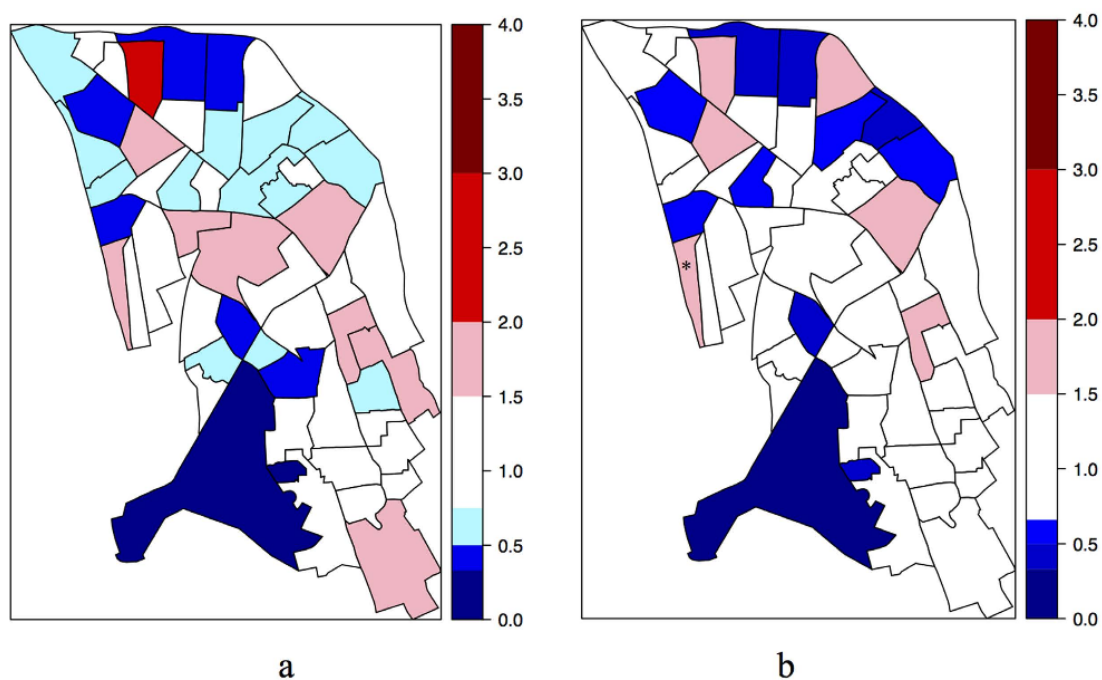
⁵IAR : Modèle autorégressif intrinsèque. ⁶BYM : Modèle de Besag, York et Mollié. ⁷LER: Modèle de Leroux.

La valeur absolue du score Z (0.08) du diagnostic de Geweke était inférieure à 1.96, montrant que le modèle a convergé.

En utilisant la probabilité-seuil de 75% pour calculer le risque lissé, un point chaud a été trouvé. Il s'agit d'une zone où la prévalence était significativement plus élevée que ce que prévoyait le modèle.

La Figure 9.b représente graphiquement la qualité de la correspondance du modèle bayésien de Leroux avec ECON comme variable explicative. Un astérisque marque le point chaud.

Figure 9.a et 9.b. Cartes des rapports des valeurs observées sur les valeurs attendues des meilleurs modèles fréquentiste (a) et bayésien (b)



L'IRIS « point chaud » est marqué d'un astérisque (*). Cartes créées avec le logiciel R (<http://www.R-project.org>) version 3.1.0.

4. Discussion

4.1. Résultats principaux

Dans cette étude, nous avons analysé la distribution spatiale des cas prévalents des TPNA traités. Cette étude était la première en France à explorer les déterminants des TPNA à un niveau infra-communal. Les principaux résultats ont montré que, dans l'aire de recensement étudiée, la distribution spatiale des cas de TPNA n'est pas aléatoire et est associée à la fragilité économique. Nous avons aussi montré que la correspondance des modèles fréquentistes est moins bonne que celle des modèles bayésiens. Le modèle correspondant le mieux aux données était le modèle de Leroux, qui suppose une forte corrélation du nombre de cas entre deux zones adjacentes et une plus faible corrélation entre des zones plus éloignées. Cela confirme la conclusion de Moreno et al. (2008) sur la nécessité d'utiliser des modèles spatiaux bayésiens pour prendre en compte les autocorrélations résiduelles dans les analyses des variations entre zones géographiques restreintes. Il est à noter que le meilleur modèle fréquentiste (non-spatial) et le meilleur modèle bayésien (i.e. le modèle binomial négatif et le modèle de Leroux) ont donné des résultats différents. Nous avons identifié un point chaud parmi 53 zones. La variabilité de la prévalence était quasi-totalement présente dans le modèle de Leroux qui incluait les variables de confusion (âge et sexe) et la fragilité économique.

4.2. Comparaison avec les précédents résultats

Des différences importantes, notamment au niveau des méthodes statistiques employées et des variables explicatives testées rendent difficile la comparaison de nos résultats avec ceux obtenus dans de précédentes études écologiques.

Scully et al. ont étudié les variations infra-communales du nombre de cas prévalents de troubles psychotiques en fonction du lieu de naissance. Ils ont trouvé une déviation significative du modèle de régression de Poisson pour ce qui concerne le lieu de naissance (Scully, Owens, Kinsella, & Waddington, 2004). Ils n'ont pas testé une éventuelle sur-dispersion et/ou une autocorrélation de leur variable dépendante, rendant malaisée la comparaison avec nos résultats. De plus, leur étude a inclus des zones rurales, plus étendues et des zones d'habitation plus éloignées les unes des autres que celles que nous avons étudiées. Enfin, ils ont étudié le lieu de début des troubles, qui est lié à la distribution de l'incidence mais pas à celle de la prévalence.

Dans leur analyse spatiale de la prévalence de la schizophrénie au sud de la province de Grenade, qui comprenait des zones urbaines et rurales, Moreno et al. (2008) voulaient identifier des points chauds des cas de schizophrénie traitée. Ils ont utilisé une méthodologie rigoureuse, notamment le test de Moran permettant de détecter une autocorrélation spatiale de la variable dépendante qu'ils ont prise en compte

en utilisant un modèle spatial bayésien (BYM). Comme dans notre étude, ces auteurs ont détecté un point chaud, une zone avec un très faible accès à des structures de soins psychiatriques. En comparaison avec notre étude, les aires de recensement des cas étaient plus étendues et moins étroitement connectées. Moreno et al. (2008) n'ont pas testé les effets de variables écologiques sur la distribution spatiale des cas.

4.3. Association avec les variables écologiques

Notre étude est la première à modéliser l'effet de la fragilité économique sur la distribution spatiale des cas de TPNA traités. Plusieurs résultats de plus anciennes études de prévalence sont cohérents avec une association entre la distribution des cas de TPNA et la fragilité économique (Perälä et al., 2008). Nous pouvons proposer plusieurs hypothèses au niveau individuel pour expliquer cette association. Premièrement, la fragilité économique est associée à l'incidence des TPNA (Croudace et al., 2000; Kirkbride et al., 2014; Lasalvia et al., 2014; March et al., 2008; O'Donoghue, Lyne, et al., 2016; Werner, Malaspina, & Rabinowitz, 2007). Cela peut expliquer une plus forte prévalence dans les zones de forte fragilité. La dérive sociale (*social drift*) a été proposée comme cause de l'élévation du nombre de cas de TPNA dans les zones économiquement défavorisées (Kirkbride et al., 2014). En effet, la perturbation du fonctionnement social et cognitif des patients souffrant de TPNA peut causer une marginalisation sociale (van Os & Kapur, 2009), du chômage (Marwaha & Johnson, 2004), une fragilité économique et par voie de conséquence un déménagement dans un endroit plus défavorisé mais plus accessible économiquement. La dérive sociale est souvent opposée à la théorie de la causalité sociale. Cependant, en ce qui concerne les cas prévalents, cela pourrait agir de façon cumulative. L'analyse de la migration des patients après qu'ils ont reçu un diagnostic de schizophrénie au Québec montre que ces derniers risquent davantage de déménager vers des zones défavorisées ou de rester en leur sein (Kirkbride, 2014; Ngamini Ngui et al., 2013). Deuxièmement, les patients souffrant de TPNA peuvent être victime de stigmatisation, ce qui complique leur insertion professionnelle et augmente le risque de pauvreté et de vie dans une zone défavorisée (Thornicroft, Brohan, Rose, Sartorius, & Leese, 2009). En ce sens, la stigmatisation peut accroître le risque d'isolement social et de dérive sociale. Troisièmement, la fragilité économique peut agir comme facteur modificateur. Les patients vivant dans des zones défavorisées pourraient connaître un cours de la maladie plus sévère, avec une durée prolongée de psychose non-traitée, des altérations cognitives plus marquées et plus de comorbidités dépressives ou addictives. Ces facteurs peuvent contribuer à l'abaissement du taux de rémission et à l'accroissement de la prévalence de cas de TPNA dans les zones défavorisées. Conformément à cette hypothèse, une étude de Ellett et al. a montré que passer du temps dans une zone urbaine défavorisée peut provoquer des pensées paranoïdes chez des patients souffrant d'idées délirantes de persécution (Ellett, Freeman, & Garety, 2008). Ces questions doivent être étudiées à un niveau individuel. De plus, ces considérations ne devraient pas éclipser les implications concernant la répartition des services de soin en santé mentale. Notre étude

montre que les zones les plus défavorisées ont le plus grand besoin de ressources pour le traitement des psychoses. Des études précédentes montrant que l'incidence était plus élevée dans les zones défavorisées suggèrent que les stratégies de prévention doivent précisément se focaliser sur ces endroits (O'Donoghue, Lyne, et al., 2016; Werner et al., 2007).

Cette étude n'a pas montré de lien entre la distribution des cas et la densité de migrants d'une part et la fragmentation sociale d'autre part. De précédents résultats ont indiqué des associations significatives entre ces facteurs et une plus forte prévalence (pour la densité de migrants) et l'incidence (pour les deux). Une explication possible est le manque de puissance statistique. Même si l'association avec la fragilité économique était faible ($OR = 1.13$, 95% CI [1.02–1.25]), la puissance statistique de notre étude a suffi pour montrer une association. Un biais de sélection pourrait constituer une explication alternative. En effet, nous avons étudié les cas de TPNA traités alors que les personnes vivant dans des endroits à haute densité de migrants ou socialement fragmentés ont plus de difficultés à accéder aux structures de soins (Lindert, Schouler-Ocak, Heinz, & Priebe, 2008; O'Donoghue, Lyne, et al., 2016). De plus, les études montrant des associations entre incidence ou prévalence et densité de migrants ou fragmentation sociale ont été menées dans des contextes et/ou des pays différents. Les résultats concernant la densité de migrants méritent plus ample discussion. A un niveau individuel, les preuves en faveur d'une incidence et une prévalence des TPNA plus élevées parmi les migrants sont nombreuses (Bourque et al., 2011; Cantor-Graae & Selten, 2005), notamment en France (Amad et al., 2013; Tortelli et al., 2014). Plusieurs études se sont penchées sur l'influence de la densité ethnique. Boydell et al. ont trouvé des rapports des taux d'incidence (*incidence rate ratios* ; IRR) de la schizophrénie parmi les minorités ethniques du sud de Londres significativement plus élevés lorsque la proportion de ces minorités au sein de la population décroissait (Boydell et al., 2001). Une étude de prévalence de Termorshuizen et al. (2014) menée à Utrecht à un niveau individuel présente des résultats cohérents avec l'hypothèse de la densité ethnique. Bien que le rapport des taux (*rate ratio* ; RR) de TPNA parmi les minorités ethniques fût significativement élevé comparé aux taux au sein de la population des natifs, il existait des variations en fonction du quartier. Tout comme pour l'incidence, ce rapport des taux décroissait avec l'élévation de la densité ethnique. De plus, le RR était plus élevé pour les natifs hollandais vivant dans un quartier avec une haute densité de migrants. Il est intéressant de noter que dans notre étude, la densité de migrants n'était pas associée à la distribution des cas. Cela peut être expliqué par une incidence des cas de TPNA plus faible parmi les migrants vivant dans une zone avec une forte densité de migrants mais d'autres facteurs peuvent expliquer ces résultats. Premièrement, nous ne nous sommes intéressés qu'aux migrants de première génération, tandis que les études de prévalence et d'incidence se sont intéressées à au moins deux générations, parfois trois (Amad et al., 2013; Bourque et al., 2011). De plus, l'utilisation des données de recensement a pu nous amener à sous-estimer la population de migrants (e.g. données absentes ou personnes récemment arrivées au sein de l'aire de recensement) (Bourque et al., 2014), particulièrement dans les zones défavorisées. Cela peut minimiser l'influence de la densité des migrants

et conduire à un biais de mesure. Deuxièmement, le statut de migrant pourrait aussi représenter un facteur modificateur et expliquer l'absence d'association à un niveau infra-communal. Par exemple, certains migrants avec un TPNA, confrontés à une défaite sociale chronique et à une qualité de vie médiocre pourraient revenir dans leur pays de naissance. Ce « retour sélectif » au pays natal, qui pourrait être une image miroir de la « migration sélective » (Ødegård, 1932) est susceptible de biaiser les analyses de prévalence. Enfin, les migrants avec un TPNA pourraient connaître une durée de maladie plus courte, comme cela a été constaté pour les Afro-Caribéens en Angleterre (McKenzie et al., 2001). Nous avons besoin d'études plus nombreuses, utilisant des méthodes différentes (en particulier des analyses multi-niveaux) pour nous aider à décider laquelle de ces explications est la meilleure.

4.4. Limites

Nous devons reconnaître plusieurs limites à notre étude. D'abord, un potentiel manque de puissance statistique nous empêche de tirer des conclusions définitives en ce qui concerne les influences de la densité de migrants et de la fragmentation sociale. Cependant, il est difficile de calculer la puissance statistique nécessaire pour des études écologiques. Dans notre étude, la variable dépendante (i.e. le nombre de cas par IRIS) était étudiée dans 53 IRIS, en comparaison avec d'autres études écologiques, telles que l'étude suédoise de Lögdberg et al., où les analyses ont porté sur 87 quartiers (Lögdberg, Nilsson, Levander, & Levander, 2004), l'étude irlandaise de Scully et al. sur 39 quartiers (Scully et al., 2004) et l'étude espagnole de Moreno et al. sur 80 municipalités (Moreno et al., 2008). Ensuite, nos données proviennent de deux recensements de 8 semaines des cas de TPNA traités. Bien que nous ayons utilisé plusieurs méthodes pour estimer le nombre de cas manqués (estimés à plus de 20%) (Szöke et al., 2015), nous n'avons pas pu faire d'analyses géographiques sur ces cas car nous n'avons aucun moyen de les localiser, sauf pour ceux de la *leakage study*. De plus, la distribution spatiale a aussi pu être biaisée par la localisation des structures de soin. Les patients vivant loin de ces structures pourraient avoir un moins bon accès aux soins psychiatriques (Maylath, Seidel, Werner, & Schlattmann, 1999). Cependant, nous avons inclus dans notre étude les données des médecins généralistes. De plus, comme l'étude concernait les patients traités, certains profils de patients ont pu être sous-représentés, par exemple ceux chez qui existent des formes légères de la maladie ou qui ne reconnaissent pas leurs troubles, ce qui constitue un autre biais de sélection. Nos conclusions sont donc limitées aux sujets traités. Néanmoins, la plupart des études de prévalence et d'incidence ont aussi été menées auprès des patients traités. Les études en population générale présentent elles aussi des biais de sélection, par exemple les refus sélectifs de participation. Enfin, notre approche ne nous a pas permis de tirer de conclusions à un niveau individuel.

Conclusion

Cette étude écologique utilisant des méthodes bayésiennes montre que la distribution des cas de TPNA au sein d'aires restreintes est associée à la fragilité économique. Cela a des implications pour la répartition de structures de soins au sein des zones défavorisées. Des études plus nombreuses, menées dans des environnements variés seront utiles pour répliquer ces résultats. Les méthodes bayésiennes sont probablement plus appropriées pour de telles études. L'utilisation de méthodes fréquentistes nécessite de tester leur validité. Les études en population générale, basées sur des mesures dimensionnelles de la sévérité de la psychose ou de ses formes atténuées, telles que la schizotypie (Szöke, Kirkbride, & Schürhoff, 2014) pourraient aussi nous donner des informations sur la relation entre les troubles psychotiques et l'environnement tout en évitant certains biais liés aux études limitées aux troubles cliniquement significatifs. De plus, nous avons besoin d'autres d'études pour évaluer l'implication des paramètres socio-économiques dans l'étiologie des psychoses. Un autre défi pour les recherches futures sera de combiner des techniques multi-niveaux afin de modéliser des interactions à différents niveaux (i.e. entre les niveaux individuels et populationnels) et d'utiliser les méthodes bayésiennes qui prennent en compte les corrélations spatiales.

Bien que les études de prévalence ne nous permettent pas d'identifier des facteurs de risque, elles nous donnent des indications sur des facteurs modificateurs du cours de la maladie. Nos résultats montrent l'implication de la fragilité économique dans la distribution géographique des cas. Deux hypothèses explicatives sont avancées : la dérive sociale et la causalité sociale (Selten & Cantor-Graae, 2007), éventuellement complémentaires. L'hypothèse de la dérive sociale propose que les conséquences des troubles psychotiques sur le fonctionnement cognitif (e.g. troubles attentionnels ou exécutifs), social (e.g. isolement), ou encore professionnel (e.g. chômage, travail en milieu protégé) limitent les moyens financiers de ceux qui en sont affectés, et les contraignent à déménager vers des zones où les loyers sont moins chers. Selon l'hypothèse de la causalité sociale, vivre dans un quartier défavorisé participerait à l'augmentation du risque de survenue d'un trouble psychotique. Ces deux hypothèses sont donc opposées mais il est possible qu'elles soient toutefois complémentaires (Cantor-Graae, 2007).

Une synthèse et une discussion plus détaillées de cet article sont présentées à partir de la page 171 de ce travail.

A partir des seuls résultats de l'Etude n°2, nous ne pouvons pas nous prononcer sur la prédominance de l'une ou de l'autre hypothèse. Dans la prochaine étude présentée (Etude n°3), nous avons tenté de préciser cela.

IV. Facteurs associés avec l'incidence des troubles psychotiques

Dans cette troisième et dernière étape de notre démarche épidémiologique, nous nous intéressons aux effets des trois mêmes facteurs de risque environnementaux présentés dans l'étude précédente (i.e. taux de migrants, fragilité économique et fragmentation sociale) sur la distribution géographique des cas incidents de troubles psychotiques.

Si les études de prévalence permettent de formuler des hypothèses sur les facteurs impliqués dans l'apparition et/ou le maintien des troubles, les études d'incidence permettent de formuler des hypothèses sur les facteurs de risque d'apparition des troubles. En étudiant les mêmes facteurs de risque populationnels dans ces deux types d'études, nous pouvons plus facilement démêler leurs implications dans la survenue et le maintien des troubles psychotiques.

Ce travail a fait l'objet d'une publication intitulée « Small area-level variation in the incidence of psychotic disorders in an urban area in France: an ecological study » dans la revue *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology* (Szoke et al., 2016). L'article original traite de l'ensemble des troubles psychotiques (i.e. affectifs et non-affectifs), alors que dans cette thèse, nous nous concentrons plus spécifiquement sur les troubles psychotiques non-affectifs. Nous avons choisi de ne retranscrire que les parties concernant les troubles psychotiques non-affectifs. L'article original est présenté dans son intégralité dans l'Annexe 5. Dans un souci de fluidité pour le lecteur, nous avons fait le choix de présenter dans une police plus petite les parties méthodologiques qui sont similaires à celles de l'étude n°2.

Nous avons participé au recueil des données ainsi qu'à la rédaction de cet article.

Szoke, A., Pignon, B., **Baudin, G.**, Tortelli, A., Richard, J.-R., Leboyer, M., & Schürhoff, F. (2016). Small area-level variation in the incidence of psychotic disorders in an urban area in France: an ecological study. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 51(7), 951-960.

RESUME :

Introduction. Notre objectif était de déterminer si des variations dans l'incidence des troubles psychotiques existent à un niveau écologique dans une zone urbaine en France et d'examiner les possibles facteurs qui y sont associés. Nous avons testé cette hypothèse auprès d'une population originale et en comparant plusieurs modèles spatiaux.

Méthodes. Nous avons identifié tous les cas de premier épisode de trouble psychotique affectif et non-affectif au sein d'une aire de recensement bien définie sur une période de 4 ans et avec une population à risque de plus d'un demi-million de personnes. Les données provenant de quartiers géographiquement proches montrent souvent une autocorrélation spatiale. Nous avons donc conduit nos analyses avec des modèles bayésiens. Nous avons inclus des mesures de fragilité économique, de densité de migrants et de fragmentation sociale au niveau infra-communal comme variables explicatives dans les modèles.

Résultats. Le modèle de l'incidence des troubles psychotiques au sens large correspondant le mieux aux données est celui supposant une forte autocorrélation entre les zones adjacentes et une plus faible autocorrélation entre des zones plus éloignées. Les troubles psychotiques affectifs ont une structuration spatiale similaire et sont associés à la proportion de migrants/étrangers dans la zone (corrélation inverse). Les troubles psychotiques non-affectifs n'ont pas montré de structuration spatiale particulière.

Discussion. A un niveau écologique, la variation du nombre de cas et les facteurs qui influencent cette variation sont différents pour les troubles psychotiques affectifs et non-affectifs. Les différences notables entre nos résultats et ceux d'études précédentes menées dans des contextes différents pointent l'importance du contexte d'étude et la nécessité de nouvelles études pour comprendre ces différences.

Mots-clés : étude écologique, troubles psychotiques, facteurs de risque, schizophrénie, épidémiologie spatiale

1. Introduction

Les études de cartographie des maladies permettent de mettre en lumière les sources d'hétérogénéité dans la structure de la distribution spatiale des cas et sont donc à même d'apporter des indications précieuses sur des facteurs déterminants en santé publique et/ou étiologiques (Richardson et al., 2004). Les études écologiques qui analysent les relations entre l'incidence des troubles psychotiques et les facteurs de risque supposés au niveau populationnel ou géographique donnent des indications pour les politiques de santé mentale quant à la répartition des ressources de soin (Holley, 1998), et suggèrent des stratégies de prévention au niveau populationnel (Szöke, Kirkbride, et al., 2014).

A cause du « biais écologique », les études écologiques ont été injustement considérées comme ayant d'importantes limites et comme étant moins utiles que d'autres designs expérimentaux pour ce qui est de générer des hypothèses étiologiques (Susser, 1994a). Le biais écologique est dû au fait que les associations faites au niveau d'un groupe ne sont pas toujours présentes au niveau de l'individu (Piantadosi, 1994). Cependant, lorsque les études écologiques sont menées pour ce pour quoi elles sont faites, c'est-à-dire la génération d'hypothèses qui devront ensuite être testées au niveau individuel, elles peuvent aider à mieux percevoir les facteurs étiologiques d'un trouble car elles peuvent révéler des tendances qui ne sont pas forcément apparentes au niveau individuel. Les travaux de John Snow sur le rôle du réseau de distribution de l'eau dans l'étiologie du choléra en est une illustration classique (Susser, 1994b).

De plus, le biais écologique survient lorsque l'on s'intéresse à des caractéristiques individuelles rassemblées (i.e. résumés de caractéristiques individuelles, comme le pourcentage de personnes au chômage). Les conclusions d'études écologiques ne sont pas exposées au biais écologique lorsque la variable d'intérêt est contextuelle, c'est-à-dire qu'il s'agit d'une caractéristique écologique de la zone ou de la population où tous les individus sont exposés de la même manière (e.g. niveau d'urbanisation, densité de population, capital social).

Les premières études écologiques de la distribution de l'incidence des troubles psychotiques dans des zones urbaines datent de 1939 (March et al., 2008). Avec les travaux pionniers de Faris et Dunham (Faris & Dunham, 1939), plusieurs études ont montré des variations significatives de l'incidence des troubles psychotiques entre différentes zones urbaines d'une même ville (Clark, 1949; Giggs, 1986; Hare, 1956). Ces études s'accordent à dire que les variations sont présentes pour ce qui concerne la schizophrénie et les psychoses apparentées. Par contre, il n'y a pas de consensus clair pour ce qui concerne les psychoses affectives et plusieurs études n'ont pas trouvé d'hétérogénéité spatiale (March et al., 2008).

Les études écologiques ont aussi été utilisées pour explorer les potentielles associations entre des facteurs environnementaux et l'incidence des psychoses. Ces études ont trouvé que l'incidence des troubles psychotiques était associée à l'isolement social (Hare, 1956), la fragmentation sociale (Allardyce et al., 2005; Bhavsar et al., 2014; Omer et al., 2014), l'urbanisation (Szöke, Charpeaud, et al., 2014; Vassos, Pedersen, Murray, Collier, & Lewis, 2012), la fragilité économique (Allardyce et al., 2005; Bhavsar et al., 2014; Croudace et al., 2000; Omer et al., 2014), et plus récemment, l'inégalité sociale (Kirkbride et al., 2014).

Certains des effets liés aux caractéristiques des quartiers peuvent être attribuables à d'autres niveaux de causalité (souvent non-spécifiés), comme la famille ou l'école (Zammit et al., 2010). Néanmoins, la connaissance des variations spatiales de l'incidence des troubles psychotiques est vitale pour une planification efficace des services de santé mentale, surtout au vu de la forte implication des facteurs socio-économiques dans les risques associés à l'incidence.

Un problème commun aux études écologiques des troubles psychotiques est que les observations faites dans des aires géographiques réduites ne sont pas indépendantes et contreviennent à un critère-clé de validité des méthodes statistiques classiques (i.e. fréquentistes). Pour résoudre ce problème, les méthodes bayésiennes permettent de modéliser la dépendance spatiale qui pourrait être présente dans nos données (Richardson et al., 2004). A notre connaissance, seules deux études écologiques ont utilisé des méthodes bayésiennes pour analyser la distribution des cas incidents de psychose (Kirkbride et al., 2007, 2014). Les deux études, menées auprès d'échantillons des personnes ayant connu un premier épisode psychotique à Londres, ont conclu que des variations significatives sont présentes à un niveau infra-communal pour les psychoses non-affectives mais pas pour les psychoses affectives. Il est important que ces études soient répliquées dans d'autres contextes pour pouvoir généraliser ces résultats.

Enfin, un rapport récent sur la qualité des études écologiques (Dufault & Klar, 2011) a montré qu'une source habituelle de biais dans ces études était l'utilisation de taux d'incidence ajustés sur l'âge alors que les variables explicatives ne sont pas ajustées sur l'âge. Les études présentées plus haut n'ont pas pris en compte ce problème.

Notre étude a cherché à modéliser l'incidence des troubles psychotiques dans un contexte jusqu'alors inexploré, en utilisant des méthodes bayésiennes. Elle avait pour objectif la fourniture de nouvelles informations aux services de santé mentale tout en dépassant les difficultés que nous avons soulevées plus haut. En testant plusieurs modèles, nos objectifs étaient les suivants :

1. identifier l'existence d'une structure spatiale des cas incidents de psychose ;
2. identifier les caractéristiques populationnelles associées à une plus forte incidence ;

3. identifier les zones avec une incidence plus élevée, non-expliquée par le modèle.

Etant donné les résultats discordants des études antérieures pour les psychoses affectives et non-affectives, nous avons mené des analyses séparées pour les psychoses au sens large d'une part, les psychoses affectives d'autre part, et enfin les psychoses non-affectives².

2. Méthodes

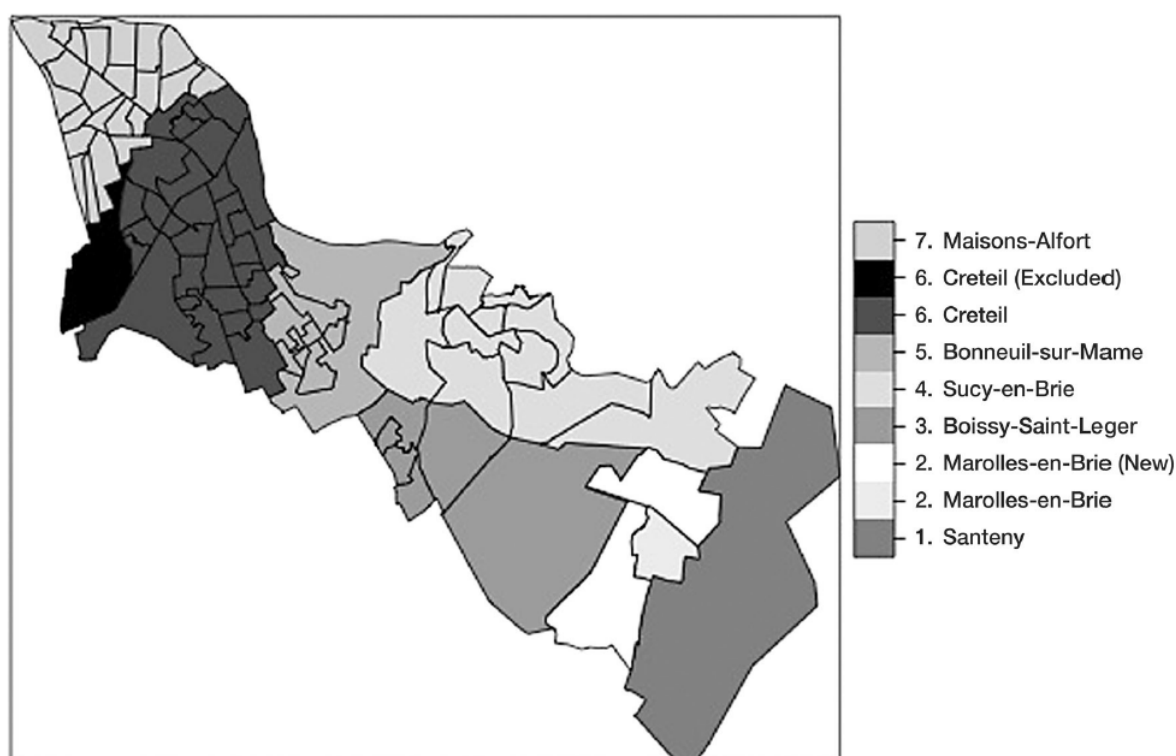
2.1. Aire de recrutement

Notre aire de recensement des cas était une zone principalement urbaine et péri-urbaine située au Sud-Est de Paris. Elle comprenait sept villes avec une population à risque (i.e. personnes âgées entre 18 et 64 ans) totalisant 134 042 personnes. Cette zone était découpée par l'Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques (INSEE) en 83 Îlots Regroupés pour l'Information Statistique (IRIS) pour le recensement de la population. Les IRIS regroupent entre 1 500 et 5 000 personnes. Ce sont des unités géographiques homogènes en termes de type d'habitations (e.g. pavillons individuels vs. barres d'immeubles) et les frontières entre les IRIS sont tracées sur la base de séparations naturelles ou fabriquées par l'Homme (axes routiers, lignes de chemin de fer, plans d'eau, etc.) (Institut national de la statistique et des études économiques, 2015b).

Nous avons considéré deux IRIS comme étant particuliers car ils présentaient des caractéristiques populationnelles très différentes des autres zones. La première, située à la périphérie de la zone de recensement, était une aire dédiée aux gens du voyage. Cette population diffère significativement du reste de la population selon plusieurs caractéristiques importantes pour notre étude (e.g. fragilité économique, temps passé au sein de l'IRIS, densité de migrants). Nous avons donc exclu cet IRIS de nos analyses. Le deuxième IRIS, une zone forestière avec une très faible population, empêchait d'estimer l'incidence de manière fiable. Pour les analyses statistiques, nous avons fusionné cet IRIS avec un IRIS adjacent situé sur le territoire de la même commune. Les analyses finales comprenaient ainsi 81 unités géographiques (80 IRIS originaux et une zone regroupant deux IRIS, voir Figure 10).

² Dans un souci de clarté, nous ne présentons ici que les résultats concernant les troubles psychotiques au sens large et non-affectifs. L'article original est présenté dans l'Annexe 5.

Figure 10. Les sept villes et les IRIS de l'aire de recensement et les IRIS qui les constituent



En France, les structures de soins psychiatriques offrent des services aux personnes vivant au sein de zones appelées « secteurs psychiatriques ». Pour faciliter nos analyses, nous avons choisi de faire correspondre les frontières de notre aire de recensement à celles de trois secteurs psychiatriques.

2.2. Recensement des cas

Nous avons recensé tous les sujets âgés entre 18 et 64 ans, vivant au sein de l'aire de recensement et qui ont eu un contact avec un service de soins psychiatriques intra- ou extrahospitalier, ou avec un psychiatre travaillant en libéral. Le recensement s'est déroulé sur une période de quatre ans. Les diagnostics ont été faits selon les critères du DSM-IV-TR (American Psychiatric Association, 2000) et incluaient les troubles psychotiques (codes 295.xx, 297.x, 298.x) et les troubles thymiques avec caractéristiques psychotiques (codes 296.x4). Une présentation détaillée des méthodes utilisées pour identifier les sujets est disponible ailleurs (Szöke, Charpeaud, et al., 2014). Nous en présentons ici une description abrégée. Avant le début de l'étude, nous avons contacté tous les psychiatres travaillant dans le secteur public ou en libéral au sein de l'aire de recensement. Nous leur avons présenté l'étude et demandé de participer au recensement. Nous leur avons fourni des instructions écrites et ils avaient la possibilité de contacter un membre de l'équipe de recherche s'ils avaient des questions. Les chercheurs ont contacté les psychiatres régulièrement pour leur rappeler la méthodologie de l'étude et leur demander s'ils avaient recensé de nouveaux cas. Chaque psychiatre a recensé de manière prospective les nouveaux cas en utilisant un formulaire standard anonyme. Le formulaire comprenait les critères d'inclusion et d'exclusion et une liste de symptômes qui a permis aux chercheurs de produire des diagnostics probables. Il incluait aussi des données sociodémographiques de base (âge, sexe) et l'IRIS de résidence. Les données présentées ici intègrent quatre années de recueil de données, de juin 2010 à mai 2014. Si deux formulaires mentionnaient les mêmes données sociodémographiques et le même

IRIS, seul un des deux était conservé, afin d'éviter de compter plusieurs fois le même sujet (e.g. un sujet se présente à deux médecins sans le mentionner).

Une *leakage study* a débuté en juillet 2014, un mois après la fin de l'étude. Une psychiatre expérimentée qui n'a pas pris part à l'étude initiale (A.T.) a vérifié rétrospectivement tous les dossiers des patients qui ont eu un premier contact avec les services de psychiatrie durant la période de recensement. Pour tous les cas pour lesquels il y avait un désaccord entre l'étude principale et la *leakage study* (i.e. inclus dans l'une mais pas dans l'autre), les données étaient examinées par un psychiatre-chercheur expérimenté qui prenait la décision d'inclure ou de ne pas inclure le cas.

2.3. Caractéristiques environnementales

En nous basant sur la littérature existante (Allardyce et al., 2005; Boydell et al., 2001; Croudace et al., 2000), nous avons envisagé trois mesures de l'environnement social comme variables explicatives dans nos modèles : la fragilité économique, la densité de migrants et la fragmentation sociale pour chaque IRIS. Ces variables écologiques provenaient des données du dernier recensement disponible (2010) au moment du recensement des cas. La fragilité économique (ECON) était calculée sur la base du pourcentage de personnes au chômage et la proportion de foyers ne possédant pas au moins une voiture. La densité de migrants (MIG) était calculée à partir du pourcentage de migrants et d'étrangers dans l'IRIS. La fragmentation sociale (FRAG) se basait sur la proportion de personnes vivant depuis moins de deux ans au sein de l'IRIS et la proportion de personnes vivant seules. Pour chaque variable (ECON, MIG, FRAG), chacune des mesures utilisées (e.g. pour ECON, le pourcentage de personnes au chômage et le pourcentage de foyers ne possédant pas au moins une voiture) était standardisée pour obtenir une moyenne de 0 et un écart-type de 1 (i.e. calcul d'un score Z), nous faisons ensuite la somme de ces résultats. Nous avons utilisé les données de recensement sur la structure de la population par âge et par sexe dans chaque IRIS comme variables de confusion (voir les détails plus bas).

2.4. Analyses statistiques

2.4.1. Statistiques descriptives

Les taux d'incidence standardisés (*standardized incidence rate* ; SIR) pour les troubles psychotiques au sens large, affectifs et non-affectifs ont été calculés en utilisant une standardisation indirecte basée sur la structure de la population selon l'âge (4 tranches d'âge : 18-24 ans, 25-39 ans, 40-54 ans, 55-64 ans) et le sexe.

2.4.2. Contexte

Les données sur un ensemble d'unités géographiques non-chevauchantes montrent souvent une autocorrélation spatiale. Deux IRIS adjacents présenteront des nombres voisins de cas de psychoses tandis que deux IRIS éloignés montreront des différences de nombre plus importantes (Kirkbride et al., 2007; Lee, 2013; Richardson et al., 2004). Cette autocorrélation contrevient à la supposition d'homoscédasticité résiduelle de laquelle dépend la validité des méthodes statistiques fréquentistes (Cameron & Trivedi, 2013).

Une solution est de modéliser l'autocorrélation spatiale en utilisant un ensemble d'effets aléatoires spatialement corrélés dans le cadre d'un modèle bayésien hiérarchique. Les effets aléatoires sont spécifiés en utilisant des modèles conditionnels autorégressifs (*conditional autoregressive* ; CAR) basés sur une matrice de proximité des unités spatiales. En se basant sur les hypothèses a priori (i.e. les suppositions préalables de la dépendance spatiale à l'effet aléatoire), plusieurs modèles CAR ont été développés (voir les détails plus bas). Ces modèles sont implémentés dans un cadre bayésien où l'inférence se base sur une simulation de Monte-Carlo par chaînes de Markov (MCMC) (Lee, 2013).

Dans cette étude, nous avons d'abord modélisé le nombre de cas (variable dépendante) dans chaque IRIS en utilisant plusieurs hypothèses a priori pour identifier la structure spatiale qui correspondait le mieux aux données. Nous avons ensuite cherché à savoir si les modèles étaient améliorés par l'ajout des différentes variables explicatives. Enfin, en nous basant sur le meilleur modèle sélectionné lors des étapes précédentes, nous avons calculé les valeurs du risque relatif (RR) postérieur, i.e. risque lissé, pour identifier des points chauds, i.e. des zones qui montraient une déviation marquée du modèle.

2.4.3. Variables dépendantes

Notre modélisation statistique s'est intéressée au nombre de cas pour les troubles psychotiques non-affectifs au sein de chaque IRIS.

2.4.4. Variables indépendantes

Les trois variables écologiques (ECON, MIG, FRAG) ont été utilisées comme variables explicatives. Nous avons utilisé le log de la population à risque totale dans tous les modèles pour prendre en compte le nombre de personnes*année à risque entre les IRIS.

Afin d'ajuster l'influence de l'âge et du sexe sur nos variables dépendantes et indépendantes, nous avons utilisé la procédure recommandée par Guo, en incluant comme potentielles variables de confusion la proportion des différents groupes d'âge (4 tranches d'âge) et de sexe de la population à risque (Guo, 2011). Cependant, il n'y avait pas de différences significatives en fonction du genre pour l'incidence dans les deux dernières tranches d'âge. Nous avons donc utilisé six groupes (i.e. hommes de 18-24 ans, femmes de 18-24 ans, hommes de 25-39 ans, femmes de 25-39 ans, 40-54 ans et 55-64 ans). La dernière tranche d'âge a été définie comme la valeur de référence et n'a donc pas été incluse dans le modèle.

2.4.5. Modèles bayésiens testés

Le premier modèle testé était le modèle indépendant (IND) qui ne suppose aucune corrélation spatiale et pondère le risque de chaque zone avec la moyenne globale. Le deuxième modèle est le modèle autorégressif intrinsèque (*intrinsic autoregressive* ; IAR) qui pondère le risque de chaque zone par les risques des zones immédiatement adjacentes.

Les modèles globaux plus complexes incluent à la fois une forte corrélation spatiale entre les zones adjacentes et une plus faible corrélation entre les zones plus éloignées. Nous avons testé trois de ces modèles, qui diffèrent dans

la manière avec laquelle ils modélisent le risque. Il s'agit des modèles de Besag, York et Molié (BYM), du modèle de Leroux (LER), et du modèle CAR « *proper* » (PROP) de Stern et Cressie (pour plus de détails, voir Lee, 2013).

Tous les modèles ci-dessus forcent l'effet aléatoire à un unique niveau global d'autocorrélation spatiale. Plusieurs modèles ont été développés pour traiter les données ayant des discontinuités spatiales au niveau de l'autocorrélation. Un de ces modèles prend en compte la variation locale dans la force de la corrélation entre deux zones adjacentes. Il s'agit du modèle de dissimilitude (DIS) proposé par Lee et Mitchell (Lee & Mitchell, 2012). Dans ce modèle, lors d'une étape préliminaire, pour chaque paire de quartiers possibles, l'existence d'un lien est identifiée grâce à un indicateur de dissimilitude. Lorsqu'un tel lien est apparent, la corrélation entre les deux zones est modélisée comme étant faible, lorsqu'il est absent, la corrélation est modélisée comme étant forte. Pour définir les liens potentiels entre les groupes d'IRIS de notre aire de recensement, nous avons sélectionné trois variables pour l'indice de dissimilitude : (1) la séparation administrative (des zones appartenant à des villes différentes), (2) la séparation spatiale (les parties résidentielles des deux zones adjacentes séparées par des zones non-résidentielles, e.g. des forêts, des lacs, des sites industriels) et (3) les séparations liées au trafic (des zones adjacentes séparées par des routes ou des voies ferrées).

2.4.6. Méthodes statistiques

Pour chacune de nos trois variables dépendantes, nous avons utilisé des modélisations bayésiennes hiérarchiques. Les étapes successives sont détaillées ici.

D'abord, nous avons testé les modèles bayésiens qui incluent seulement les variables de confusion et l'ajustement sur le nombre de personnes dans chaque IRIS. La correspondance des modèles aux données était évaluée en utilisant le critère d'information de déviance (*deviance information criterion* ; DIC) qui donne une estimation de la correspondance du modèle en pénalisant les modèles plus complexes (les plus petites valeurs indiquent une meilleure correspondance). Cela nous a mené à l'identification de la structure spatiale la plus appropriée de notre variable dépendante.

Ensuite, en utilisant le modèle sélectionné à l'étape suivante, nous avons adopté une méthode de sélection pas-à-pas ascendante pour examiner les effets des variables indépendantes sur la variable dépendante. Lors de la première étape de cette procédure, nous avons construit trois modèles séparés, un pour chaque variable indépendante. Le meilleur de ces modèles était comparé avec le modèle précédent (i.e. le modèle sans variable explicative), et s'il menait à une amélioration significative de la correspondance (DIC plus faible), il était conservé pour l'étape suivante. Les étapes suivantes procédaient de la même manière pour les combinaisons de deux variables explicatives et, si cela était justifié par une amélioration de la correspondance du modèle, pour le modèle final (i.e. le modèle avec les trois variables explicatives).

Nous avons évalué la convergence du modèle avec la méthode de Geweke (avec les scores Z absolus < 1.96 suggérant que la convergence était atteinte) (Cowles & Carlin, 1996).

Une fois le modèle qui correspondait le mieux aux données identifié, nous avons calculé le RR postérieur, i.e. risque lissé, en divisant le nombre de cas prédits par le modèle par le nombre de cas attendus (en se basant sur l'incidence standardisée) dans chaque IRIS. Conformément à Richardson et al., nous avons considéré que le RR

postérieur qui était supérieur à 1 avec une probabilité de 75% permettait l'identification d'une zone à risque élevé (i.e. un point chaud) (Richardson et al., 2004).

2.4.7. Logiciel

Pour nos analyses, nous avons utilisé le logiciel R (R Core Team, 2015) et le package CARBayes (Lee, 2013). La méthode de Geweke était implémentée dans le package Coda (Plummer et al., 2006).

3. Résultats

3.1. Statistiques descriptives

Le Tableau 6 montre les principales statistiques descriptives pour les cas inclus et le Tableau 7 les statistiques descriptives pour l'ensemble de l'aire de recensement (i.e. 81 IRIS).

Tableau 6. Caractéristiques démographiques et cliniques des cas inclus dans les analyses

	N cas	% hommes	Age moyen (sd)	Catégorie diagnostique principale (%)
Total (psychoses au sens large)	212	52.1	33.3 (12.3)	Non-affective (63.7)
Psychoses non-affectives	135	60.4	31.9 (11.4)	Schizophrénie (48.9)
Psychoses affectives	77	37.7	39.0 (28.3)	Episode dépressif (51.8)

Tableau 7. Caractéristiques des IRIS de l'aire de recensement

Variable	Min	Max	Médiane
Population à risque	235	4 666	1 529
% 18-24 ans	10.5	39.8	15.7
% 25-39 ans	18.8	45.8	33.0
% 40-54 ans	20.9	47.8	32.6
% 55-64 ans	1.9	29.3	17.6
% Chômeurs	3.0	23.0	10.4
% Foyers ne possédant pas au moins une voiture	31.0	70.5	47.4
% Migrants	2.2	35.8	17.3
% Etrangers	1.6	27.7	10.7
% Personnes vivant dans l'IRIS depuis moins de 2 ans	1.2	31.2	9.0
% Personnes vivant seules	3.6	49.9	13.9

Les cartes des taux d'incidence standardisés (*Standardized Incidence Rate* ; SIR) pour les troubles psychotiques au sens large et non-affectifs sont présentées en Annexes (voir Matériel Supplémentaire 1).

3.2. Modélisation bayésienne de l'incidence

Pour des raisons de clarté et de brièveté, nous ne présentons dans cette section que les résultats significatifs. Une description détaillée des étapes et des résultats qui ont mené à cette sélection est présentée en Annexes (Matériel Supplémentaire 2).

3.2.1. Troubles psychotiques au sens large (non-affectifs et affectifs)

Pour les troubles psychotiques au sens large, le modèle BYM sans aucune variable explicative était celui qui correspondait le mieux aux données, selon le DIC (voir Matériel Supplémentaire 2).

Comparé à l'approche classique non-lissée (SIR), les deux modèles bayésiens (IND et BYM) ont considérablement atténué l'étendue du RR (i.e. entre le 5^e et le 95^e percentile). L'utilisation d'hypothèses a priori sur la structure spatiale (modèle BYM) a amélioré le modèle (voir Tableau 8).

Nous avons représenté sur une carte les estimations des RR postérieurs (Figure 11.a). La carte a suggéré une zone incluant 7 IRIS où l'incidence était élevée, au centre de l'aire de recensement (zone partagée entre trois villes : Créteil, Bonneuil-sur-Marne et Sucy-en-Brie). Dans deux de ces zones, le risque lissé était supérieur à 1 avec une probabilité supérieure à 75% (i.e. point chaud).

Tableau 8. Variation spatiale du nombre de cas et des RR non-lissés et lissés des psychoses

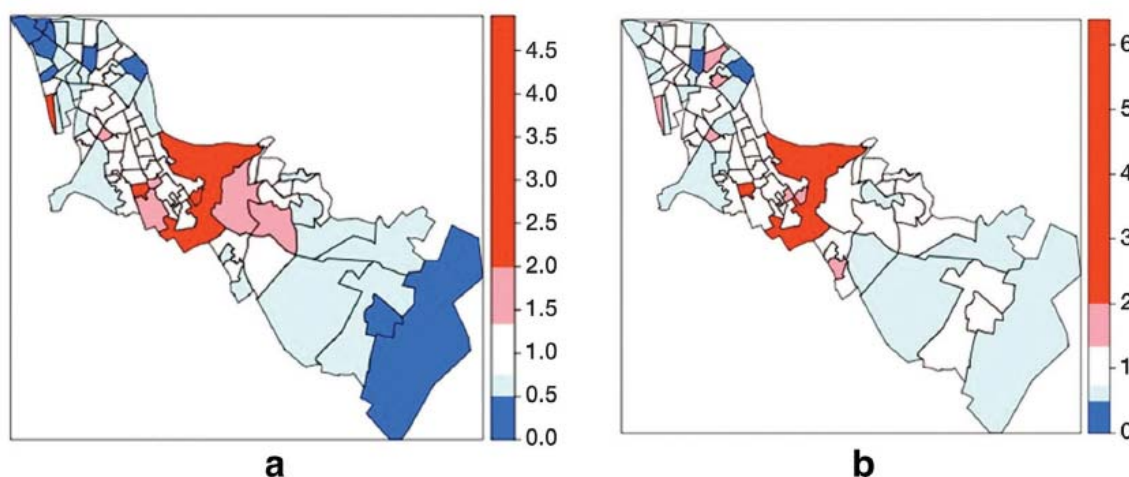
Variable	Cas observés	Cas attendus	RR non- lissé (SIR)	RR lissé	
				Modèle IND (non-spatial)	Modèle BYM (spatial)
Troubles psychotiques au sens					
large	0	0.48	0	0.40	0.31
Minimum	0	1.70	0	0.45	0.43
5e percentile	2	2.37	0.84	0.83	0.89
Médiane	8	3.94	3.13	1.91	1.98
95e percentile	12	7.73	4.80	3.19	2.98
Maximum	2.54	2.61	1.02	0.95	0.95
Moyenne	NA	NA	NA	314.7	307.4
DIC (correspondance du modèle)					
Troubles psychotiques non-affectifs					
Minimum	0	0.32	0	0.45	0.29
5e percentile	0	1.02	0	0.56	0.40
Médiane	1	1.44	0.78	0.87	0.85
95e percentile	5	2.48	2.88	1.55	1.62
Maximum	8	4.85	6.29	6.00	5.51
Moyenne	1.63	1.62	1.04	1.01	0.97
DIC (correspondance du modèle)	NA	NA	NA	261.0	265.4

3.2.2. Troubles psychotiques non-affectifs

Pour les troubles psychotiques non-affectifs, le modèle IND sans aucune variable explicative correspondait le mieux aux données (voir Matériel Supplémentaire 2).

Les modèles bayésiens IND et BYM ont considérablement atténué l'étendue du RR par rapport au SIR. L'utilisation d'hypothèses a priori sur la structure spatiale (modèle BYM) n'a pas amélioré le modèle (voir Tableau 8). La carte des estimations des RR postérieurs (Figure 11.b) n'a pas montré de structure spatiale claire. Le risque lissé supérieur des deux mêmes IRIS était supérieur à 1 avec une probabilité de 75%

Figure 11. Estimations des RR postérieurs



a : Troubles psychotiques au sens large ; **b** : Troubles psychotiques non-affectifs

4. Discussion

Cette étude apporte de nouvelles données à l'importante mais insuffisante littérature des études écologiques des troubles psychotiques. Elle utilise une méthode statistique robuste en évitant les biais liés à des ajustements inadéquats sur l'âge, et elle est la première étude de ce type à avoir été menée en France.

En voici les principaux résultats : (1) les incidences des troubles psychotiques au sens large présentent une structure spatiale avec une forte autocorrélation entre les zones adjacentes et une faible corrélation entre les zones plus éloignées ; (2) l'incidence des troubles psychotiques non-affectifs n'a pas de structure spatiale particulière ; (3) après un lissage bayésien, très peu de zones ont montré une élévation de l'incidence des troubles psychotiques (au sens large et non-affectifs) au-delà de ce que prévoyaient les modèles.

Nous discutons plus bas ces résultats en ce qui concerne les choix méthodologiques et les limites de notre étude et les comparons avec les résultats d'études similaires publiées.

Une des limites de notre étude est le nombre de cas relativement faible. Même si le nombre de personnes*année à risque était supérieur à 500 000, nous n'avons identifié que 212 cas (en comparaison, il y avait 295 cas pour 565 000 personnes*année dans l'étude de Kirkbride et al. (2007)). Cette différence est en partie expliquée par l'incidence extrêmement élevée dans le Sud-Est de Londres (où s'est déroulée l'étude de Kirkbride et al.), un résultat cohérent observé dans plusieurs études antérieures. Le nombre limité de cas, notamment lorsqu'il est comparé au nombre d'aires géographiques, suggère que nos résultats doivent être interprétés avec précaution, notamment ceux qui concernent le sous-groupe des psychoses non-affectives.

Un de nos choix méthodologiques qui mérite d'être discuté est celui des variables potentiellement explicatives. L'utilisation de toutes les données de recensement disponibles (plus de 50 variables) n'était pas possible pour des raisons statistiques (le rapport entre les variables explicatives et le nombre d'unités d'analyse, le nombre de tests effectués, etc.). Une approche alternative aurait consisté à grouper les variables en utilisant des analyses factorielles, en composante principale ou en clusters (comme cela a été fait dans certaines études précédentes – par exemple par Giggs (1986)). Nous n'avons pas suivi cette méthode pour deux raisons. D'abord, les groupes de variables résultant des analyses sont difficiles à interpréter. Ensuite, il est difficile de comparer ces résultats avec ceux des études précédentes et/ou de les répliquer car les groupements de variables peuvent être très différents d'une étude à l'autre. Nous avons donc décidé d'utiliser des variables qui ont déjà été reliées à l'incidence des psychoses et qui, ayant une bonne validité faciale, qui sont plus aisées à interpréter.

Le fait qu'après le lissage bayésien, très peu de zones ont montré des élévations de l'incidence au-delà de ce que prévoyait le modèle suggère que les méthodes statistiques et les variables utilisées décrivent de manière adéquate une grande partie des variations de l'incidence.

La comparaison de nos résultats avec des résultats précédents est rendue difficile par des différences au niveau des catégories diagnostiques (certaines différences sont inhérentes à l'évolution des critères diagnostiques), dans les variables explicatives et dans les méthodes statistiques utilisées.

Les études les plus semblables à la nôtre sont celles de Kirkbride et al. (2007 ; 2014) qui ont utilisé des modélisations hiérarchiques spatiales bayésiennes. Ces auteurs ont montré que dans le Sud-Est de Londres, contrairement à nos résultats, les troubles psychotiques au sens large et non-affectifs avaient une structure spatiale. De plus, dans l'étude de 2014, ils ont trouvé que l'incidence des troubles psychotiques non-affectifs était associée au niveau de fragilité économique du quartier, à la densité de population et à un indice d'inégalité de revenus. Les méthodes statistiques utilisées diffèrent sur deux points : premièrement, nous avons utilisé une autre méthode pour procéder à un ajustement sur les différences d'âge et de sexe à un niveau infra-communal. Milyo et Mellor ont montré que les associations écologiques avec certains facteurs socioéconomiques peuvent être sensibles aux différentes méthodes d'ajustement sur l'âge et le sexe (Milyo & Mellor, 2003). La deuxième différence tient au fait que dans leur étude, Kirkbride et al. ont inclus plusieurs facteurs de risque individuels (e.g. ethnicité, classe sociale). Il se peut que la différence apparente des résultats entre notre étude et celles de Kirkbride et al. (2007 ; 2014) soit due à une interaction entre des facteurs de risque populationnels et individuels. Malgré son intérêt, nous n'avons pas testé cette hypothèse dans notre étude écologique. Par exemple, le statut de minorité ethnique a été associé à un risque accru de psychose non-affective mais ce risque est modéré par la densité ethnique (Boydell et al., 2001; Veling et al., 2008). Le résultat d'effets opposés de l'ethnicité et de la densité ethnique pourrait aboutir, à un niveau écologique, à une incidence qui n'est pas (ou moins) influencée par la proportion de migrants. Malheureusement, nous n'avons pas pu tester

directement cette hypothèse en reproduisant le modèle de Kirkbride et al., les données nécessaires au niveau individuel (ethnicité) n'ayant pas été recueillies pour cette étude.

Une des hypothèses avancées pour expliquer la structure spatiale observée dans les études précédentes suppose l'existence de facteurs de risque rattachés à une structure spatiale mais n'ayant pas été évalués dans ces études. Ces facteurs de risque non-identifiés peuvent être absents ou montrer une distribution spatiale différente dans notre aire de recensement. Un de ces facteurs, non-évalué ici ni dans des études antérieures, est l'accès aux services de soin. En effet, étant donné que cette étude s'est intéressée aux troubles psychotiques traités, l'accès aux soins peut avoir biaisé nos résultats. La présence de systèmes de santé différents peut amener des biais différents ou des biais d'amplitude différente. Par exemple, un intervalle plus grand entre le début des troubles et un premier contact avec des services de soins psychiatriques entraînera une plus grande probabilité de déménager d'une zone à une autre. Il serait intéressant d'explorer plus avant ce facteur dans de futures études.

Nous devons aussi considérer deux autres sources de différences entre nos résultats et ceux des études précédentes. D'abord, bien que nous ayons essayé d'utiliser des variables explicatives similaires, les différences de contextes sociaux rendent illusoire l'utilisation de variables identiques (e.g. ethnicités différentes). Ensuite, une variable qui a retenu peu d'attention est l'intervalle entre le recueil des données de recensement (au niveau de la population) et l'identification des cas. Des intervalles plus courts pourraient mieux caractériser l'environnement dans lequel les cas ont été identifiés mais des intervalles plus longs augmenteraient la probabilité de mieux refléter l'environnement des cas au moment où le trouble s'est déclaré (nonobstant la mobilité résidentielle). A notre connaissance, l'impact de cette variable n'a pas été évalué.

Les études écologiques des psychoses, malgré leur importance, sont rares. Les différences entre nos résultats et les résultats d'études précédentes révèlent la nécessité de nouvelles études, menées dans des contextes différents, utilisant des méthodes statistiques robustes et une meilleure caractérisation des variables indépendantes pour qu'une image plus nette des facteurs qui influencent l'incidence des psychoses émerge.

Globalement, nos résultats et les résultats d'études précédentes suggèrent qu'à un niveau écologique, les troubles psychotiques affectifs et non-affectifs obéissent à des déterminants différents et doivent donc être étudiés séparément.

Cette étude s'inscrit dans une étude européenne plus large (*European network of national schizophrenia networks studying gene x environment interactions* ; EU-GEI) impliquant des centres en Italie, aux Pays-Bas, en Espagne, en France et au Royaume-Uni. L'analyse et la comparaison de données similaires dans des contextes différents, rendues possibles grâce à cette étude, mèneraient à une meilleure

compréhension de la distribution des troubles psychotiques à un niveau écologique ainsi que des facteurs qui l'influencent.

V. Synthèse des apports des données épidémiologiques (Etudes 1, 2 et 3)

Nous avons montré dans notre première étude (Szoke et al., 2015), menée au sein de la ville de Créteil, les variations de la prévalence des troubles psychotiques non-affectifs traités en fonction de l'âge et du sexe.

Afin d'appréhender plus finement les déterminants de ces variations, nous nous sommes intéressés à la distribution spatiale des cas de troubles psychotiques, en la modélisant avec des méthodes fréquentistes et bayésiennes (Pignon et al., 2016). Nous nous sommes également penchés sur les effets de facteurs de risque environnementaux populationnels (FREp) sur celle-ci. Nos résultats ont indiqué que la distribution des cas a une structure spatiale particulière (i.e. les nombres de cas présents au sein de deux zones adjacentes sont similaires tandis que les nombres de cas présents au sein de zones distantes sont différents). La fragilité économique est aussi associée à la distribution géographique des cas : les zones plus défavorisées comptent un nombre plus important de cas. Nous avons avancé deux hypothèses pour expliquer ce dernier résultat : la dérive sociale (i.e. les retentissements psychosociaux des troubles, notamment sur la vie professionnelle, poussent les patients à déménager vers des zones défavorisées mais économiquement plus abordables) et la causalité sociale (i.e. le fait de grandir dans une zone défavorisée est un facteur de risque pour la survenue d'un trouble psychotique). Nous ne pouvions cependant pas décider, avec ces seuls résultats, laquelle est la plus pertinente.

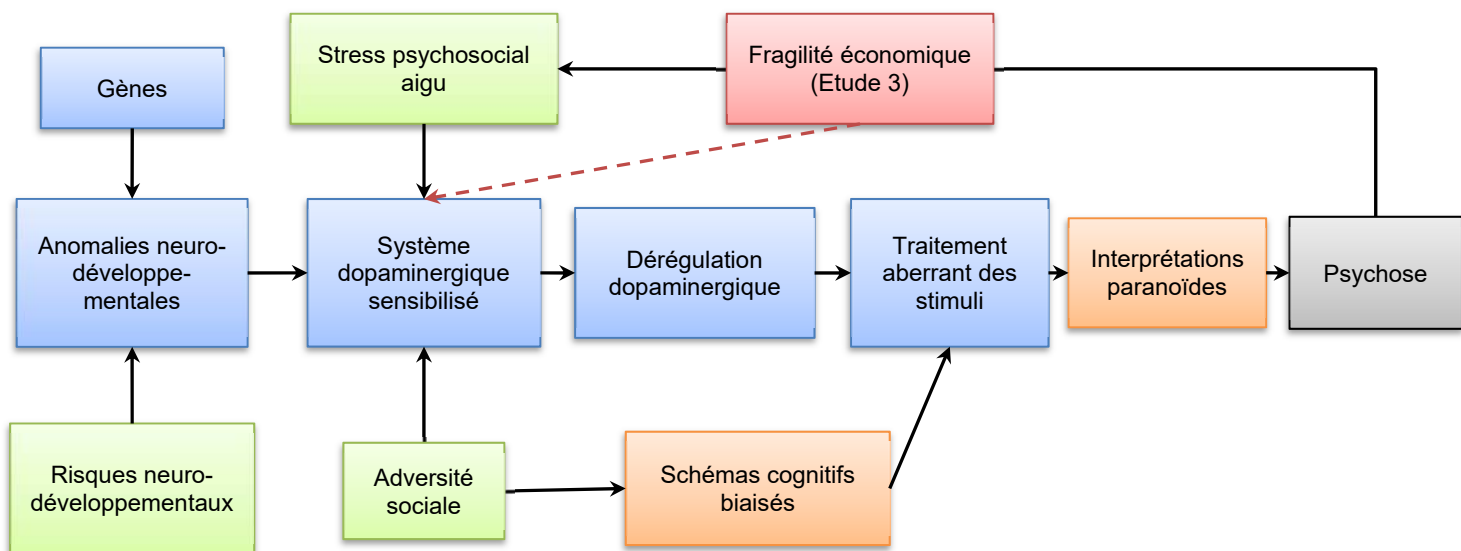
Le troisième travail présenté a fait appel à une méthodologie proche de l'Etude n°2 (modèles bayésiens spatiaux et étude des trois mêmes facteurs de risque environnementaux) mais s'est intéressé à l'incidence des troubles psychotiques (Szoke et al., 2016). Les résultats ont montré que la distribution géographique des cas incidents de troubles psychotiques non-affectifs ne suivaient pas de pattern spatial particulier et que, parmi les facteurs de risque populationnels étudiés, aucun n'était associé à cette répartition. Une synthèse et une discussion plus détaillées de l'article n°3 sont présentées des pages 171 à 173.

Au total, nous avons apporté des éléments de preuve montrant que la fragilité économique à une échelle infra-communale est associée à la prévalence mais pas à l'incidence des troubles psychotiques. Ces éléments viennent étayer l'hypothèse de la dérive sociale, au moins sur les

aires géographiques étudiées. Malgré les limites que nous avons soulevées (e.g. manque de puissance), nous concluons que les facteurs de risque environnementaux populationnels que nous avons étudiés n'ont pas eu une influence significative et ne sont peut-être pas des facteurs de risque impliqués dans la survenue des troubles psychotiques mais qu'ils peuvent constituer un facteur de maintien des troubles.

Nous proposons une intégration de ces résultats, représentée dans la Figure 12, au modèle de Howes et Murray. Les nouveaux éléments que nous proposons y apparaissent en rouge.

Figure 12. Intégration des données de nos travaux épidémiologiques au modèle socio-développemental-cognitif



Les flèches en pointillés représentent les liens mis en avant par nos résultats (flèches rouges : facteur de risque)

Grâce aux résultats des Etudes n°3 et 4, nous avons proposé l'idée que la fragilité économique est un facteur de maintien des troubles psychotiques. Il pourrait correspondre à l'un des stress psychosociaux que Howes et Murray ont proposé dans leur modèle socio-développemental-cognitif. Dans cette perspective, vivre dans un quartier défavorisé économiquement participerait à la sensibilisation du système dopaminergique suite à la survenue d'un trouble psychotique. D'après ce modèle, le phénomène de sensibilisation, avec les altérations afférentes (i.e. amplitude croissante des réactions aux stressseurs environnementaux, difficulté d'un retour à l'état de base, abaissement du seuil de déclenchement des réponses physiologiques et psychologiques au stress), serait d'autant plus important que l'exposition serait prolongée.

Troisième partie.

Facteurs de risque environnementaux
individuels – Focus sur les traumatismes infantiles

I. L'intérêt de l'étude des traumatismes infantiles dans l'étiopathogénie des troubles psychotiques

Dans la partie précédente, nous avons d'abord identifié des facteurs de risque environnementaux populationnels (i.e. taux de migrants, fragmentation sociale et fragilité économique) des troubles psychotiques. Nous nous sommes ensuite intéressé à leur influence sur la prévalence et l'incidence de ces troubles. Nos résultats ont suggéré l'utilité de tenir compte de facteurs individuels (i.e. directement expérimentés par l'individu) pour une meilleure compréhension de la survenue de ces troubles.

Dans cette troisième partie, nous adoptons une approche clinique. Nous avons déjà présenté plus haut différents facteurs de risque environnementaux individuels (voir Partie 1). Nous allons nous focaliser ici sur un seul facteur de risque environnemental individuel : les expériences infantiles traumatiques. Ce choix est basé sur plusieurs arguments.

Premièrement, ces expériences sont fréquemment rapportées par certaines des personnes souffrant de troubles psychotiques. Dans une méta-analyse, Bonoldi et al. (2013) ont estimé la prévalence des abus sexuels, physiques et émotionnels au sein de cette population. Leurs résultats indiquent que 26.3% (95% CI : 21.2-32.2) des patients ont subi des abus sexuels dans leur enfance ou leur adolescence, 38.8% (95% CI : 36.2-42.4) ont subi des abus physiques, et 34.0% (95% CI : 29.7-38.5) ont subi des abus émotionnels. Ces taux de prévalence varient en fonction du sexe et de l'âge des patients (e.g. les femmes risquent plus souvent d'avoir subi des abus sexuels et émotionnels ; les patients plus âgés d'avoir subi des abus physiques). De plus, les traumatismes infantiles surviennent rarement isolément. Shevlin, Houston, Dorahy, et Adamson (2007) rapportent les proportions de patients exposés à un ou plusieurs types de traumatismes infantiles, évaluées dans deux études menées en population générale, la *National Comorbidity Survey* (NCS) (Kessler, 1994) et la *British Psychiatric Morbidity Survey* (BPMS) (Singleton, Lee, & Meltzer, 2002). Les résultats de la NCS signalent que 51.2% des personnes souffrant de trouble psychotique ont subi au moins un type de traumatisme infantile (parmi cinq types d'abus : négligences, abus physiques, agressions physiques, viols, attouchements sexuels) et que 31.7% de ces personnes ont subi au moins deux types d'abus. Les résultats de la BPMS indiquent que parmi cinq types d'expériences traumatiques (maladie grave, blessure ou

agression physique, harcèlement scolaire, violence au travail, violence à la maison, abus sexuel), 77.0% des personnes souffrant de troubles psychotiques ont subi au moins un type d'abus et 55.2% en ont subi au moins deux.

Deuxièmement, l'exposition à des expériences traumatiques infantiles augmente le risque de développer un trouble psychotique à l'âge adulte. Une première méta-analyse (Varese et al., 2012), menée à partir de 41 études (dont 10 études de suivi prospectif de cohortes) montre que chez les personnes exposées à des expériences traumatiques durant leur enfance ou leur adolescence, il existe un risque accru de développer un trouble psychotique (OR = 2.78 [95% CI : 2.34-3.31]). Dans cet article, les types de traumatismes envisagés étaient les abus sexuels (OR = 2.38 [1.98-2.87]), les abus physiques (OR = 2.95 [2.25-3.88]), les abus émotionnels (OR = 3.40 [2.06-5.62]), la victimisation par les pairs, ou *bullying* (OR = 2.39 [1.83-3.11]), la mort d'un parent (OR = 1.70 [0.82-3.53]) et enfin, les négligences (OR = 2.90 [1.71-4.92]). De plus, le risque de développer un trouble psychotique augmente avec l'accumulation des expositions à des expériences traumatiques (Shevlin, Houston, Dorahy, & Adamson, 2007). Certains auteurs ont évoqué l'existence d'une relation dose-réponse entre le nombre d'expériences traumatiques et la sévérité des troubles psychotiques (Lysaker & LaRocco, 2008; Muenzenmaier et al., 2015).

Trotta, Murray et Fisher (2015) se sont intéressés aux liens entre les traumatismes infantiles et la persistance des symptômes psychotiques et des expériences psychotiques infra-cliniques en population générale. Ils ont justement trouvé une association significative entre ces variables, à la fois chez les patients souffrant de troubles psychotiques et dans la population générale. Par ailleurs, la sévérité des symptômes est plus importante chez les patients ayant été exposés à des traumatismes infantiles, notamment pour les symptômes psychotiques (Matheson et al., 2013; McCabe et al., 2012; Whitfield, Dube, Felitti, & Anda, 2005). Enfin, on retrouve aussi chez ces personnes plus de comorbidités psychiatriques et addictives (Schalinski, Fischer, & Rockstroh, 2015).

Quatrièmement, les traumatismes infantiles correspondent des expériences de stress précoce, intense et probablement répétées dans le temps. En cela, ils sont en rapport étroit avec les adversités sociales décrites plus haut dans le modèle socio-développemental-cognitif de Howes et Murray (2014).

Limites méthodologiques

Cependant, l'étude des traumatismes infantiles comporte un certain nombre de limites. Il existe tout d'abord un nombre important de biais méthodologiques. Ils sont liés aux *designs* expérimentaux des études antérieures sur les liens entre traumatismes infantiles et troubles psychotiques, la plupart du temps soit transversaux, soit rétrospectifs (i.e. études transversales ou cas-témoins). Ces *designs* ont l'avantage de simplifier le recueil de données : l'inclusion des participants se déroule en une seule fois, le risque d'avoir des données manquantes est moins important que dans des études nécessitant un suivi longitudinal (e.g. à cause de participants perdus de vue entre deux évaluations). Cependant, ils permettent uniquement de tester la présence d'une association entre deux ou plusieurs variables, ils ne renseignent pas sur une éventuelle relation de causalité.

Il est difficile de conduire des études répondant aux standards méthodologiques plus exigeants (e.g. essais contrôlés randomisés). Pour des raisons éthiques évidentes, il est par exemple impossible d'exposer expérimentalement des enfants à des expériences traumatiques. Notons toutefois l'existence de l'étude de Sonuga-Barke et al. (2017). Les auteurs ont suivi des enfants élevés ou non dans des orphelinats roumains et anglais et qui ont ensuite été adoptés au Royaume-Uni. Les enfants élevés dans des orphelinats roumains avaient, pour la majorité d'entre eux, été exposés à des négligences sévères depuis leur naissance et jusqu'à l'âge de 43 mois pour ceux qui y sont restés le plus longtemps. Les auteurs ont suivi ces enfants de l'âge de 6 ans jusqu'à leurs 25 ans et ont évalué différents aspects du développement neurodéveloppemental (e.g. évaluation du fonctionnement cognitif et social) et de leur santé mentale (e.g. trouble de l'attention, hyperactivité, trouble des conduites).

La nature rétrospective de la plupart des études antérieures comporte, elle aussi, des biais, notamment en ce qui concerne l'opérationnalisation des variables. Par exemple, l'évaluation de l'exposition à des expériences traumatiques infantiles est sujette à des biais de rappel qui, au-delà d'un simple oubli, peuvent être exacerbés par l'état clinique des patients au moment du recueil des données (e.g. patient encore sub-délirant, amnésie dissociative). De plus, les informations recueillies peuvent manquer de précision. Une étude a pourtant montré que les informations fournies par les personnes qui souffrent de troubles psychotiques sont fiables, stables dans le temps et que la sévérité des traumatismes rapportés n'est pas associée à la sévérité des symptômes psychotiques actuels (Fisher et al., 2011). Enfin, il existe aussi un biais de sélection important dans les études menées auprès des patients souffrant de troubles

psychotiques. Ceux qui acceptent de participer à des études passent moins de temps au sein d'un service de psychiatrie, risquent moins d'avoir été hospitalisés sous contrainte et présentent des symptômes moins sévères que ceux qui refusent (Patel et al., 2017).

Une autre limite importante vient du manque de spécificité des traumatismes infantiles dans l'étiologie des troubles psychotiques. Ces expériences sont un facteur de risque pour un très large spectre de troubles psychiatriques (Pérez-Fuentes et al., 2013) et somatiques (Lanius et al., 2010). Quelques études ont exploré les liens spécifiques entre des types de traumatismes infantiles (e.g. abus physiques, abus sexuels) et des symptômes psychotiques particuliers (e.g. hallucinations auditives). Par exemple, quelques travaux ont trouvé une association significative entre l'exposition à des abus sexuels et la présence d'hallucinations auditives (Bentall et al., 2014; Sitko, Bentall, Shevlin, O'Sullivan, & Sellwood, 2014) ou de symptômes psychotiques positifs de manière plus générale (Ajnakina et al., 2016). Ces résultats proviennent d'un nombre limité d'études qui ne sont pas consensuelles (Longden, Sampson, & Read, 2015). Ils ont donc besoin d'être répliqués pour que nous puissions tirer des conclusions solides. Toutefois, ils nous permettent de formuler des hypothèses sur les processus sous-tendant de telles relations spécifiques. Varese et al. (2012b) ont notamment émis l'hypothèse de l'implication de processus dissociatifs dans la formation d'hallucinations auditives suite à l'exposition à des abus sexuels.

Problèmes de définition des traumatismes infantiles

Il n'est pas évident de modéliser et d'opérationnaliser les expériences traumatiques. Trouver une définition des traumatismes infantiles constitue une première difficulté. La plupart des travaux s'intéressant aux expériences infantiles traumatiques ont adopté des définitions étroites. Le *Childhood Trauma Questionnaire* (Bernstein et al., 2003), outil d'auto-évaluation largement employé dans la littérature, évalue la présence et la sévérité d'expositions à cinq types d'expériences infantiles traumatiques : les abus physiques, émotionnels, sexuels, les négligences physiques, et émotionnelles. Certains chercheurs ont appelé à étendre la définition des traumatismes infantiles à d'autres expériences (e.g. séparation ou décès d'une figure parentale, avoir grandi avec un proche souffrant d'un trouble psychiatrique, avoir été confronté à des scènes de guerre, une catastrophe naturelle ou un accident de la voie publique) (Read, Bentall, & Fosse, 2009).

Enfin, il est important de souligner que toutes les personnes exposées à de telles adversités ne développent pas de troubles psychotiques (il est même possible que certaines ne développent aucun trouble psychiatrique). Pourtant, la grande majorité des études s'intéressant aux traumatismes infantiles considèrent que l'exposition à des expériences potentiellement traumatiques (e.g. abus physiques ou sexuels) équivaut à la formation d'un traumatisme. Nijenhuis (2015) propose une définition du traumatisme psychique telle qu'aucun événement n'est intrinsèquement traumatique. C'est la capacité de l'individu à intégrer ou non cet événement qui lui confère ou non un caractère traumatique. Cette distinction entre les conséquences de l'événement et celles de la capacité du sujet à l'intégrer ne semble pas évidente dans la plupart des travaux.

Dans cette troisième partie, nous avons adopté une approche clinique. Nous y présentons deux articles. Le premier nous a permis d'identifier différents aspects d'expériences traumatiques associés avec la survenue de troubles psychotiques (Etude n°4 ; Baudin et al., 2017) et d'apporter un éclairage sur les limites liées à la définition des expériences traumatiques. Le second (Etude n°5 ; Baudin et al., 2016) nous a permis d'évaluer les effets de l'exposition précoce à des expériences traumatiques d'une part, de la consommation de cannabis d'autre part, et de l'interaction de ces deux facteurs de risque d'autre part encore sur différents aspects du cours de la maladie (e.g. début des troubles, sévérité des symptômes psychotiques, retentissement psychosocial).

II. Identification des aspects des traumatismes associés à la survenue des troubles psychotiques

La démarche de recherche de liens entre traumatismes infantiles et troubles psychotiques comporte certaines limites. Comme dit plus haut, l'une d'entre elles tient à la difficulté de trouver une définition consensuelle des expériences infantiles traumatiques.

Afin d'apporter des éclaircissements sur ce point, nous avons étudié l'implication d'une part de différents types d'expériences considérées comme difficiles et vécues durant l'enfance ou l'adolescence (e.g. abus physiques, séparation d'un ou des deux parents, discorde parentale), et d'autre part de certaines de leurs caractéristiques (e.g. âge de l'enfant lors de la première exposition, présence de soutien social) sur le risque de développer un trouble psychotique.

Au-delà de ces deux objectifs, les relations significatives entre différents aspects des traumatismes infantiles et la survenue des troubles psychotiques que nos résultats auront montrées nous permettront d'émettre des hypothèses sur les processus psychologiques les sous-tendant.

Ce travail a fait l'objet d'un article intitulé « Childhood trauma and psychosis : Beyond the association » publié dans la revue *Child Abuse and Neglect* (Baudin et al., 2017).

Pour cet article, nous avons participé au recueil des données, à l'élaboration du plan d'analyses statistiques et à la conduite de ces analyses, ainsi qu'à la rédaction.

Baudin, G., Szoke, A., Richard, J.-R., Pelissolo, A., Leboyer, M., & Schürhoff, F. (2017). Childhood trauma and psychosis: Beyond the association. *Child Abuse & Neglect*, 72, 227-235.

RESUME :

Introduction. Les traumatismes infantiles sont associés à une élévation du risque de développer un trouble psychotique. Cependant, notre compréhension des processus sous-tendant cette relation reste limitée. Afin d'apporter un éclairage à cette question, nous avons examiné différents aspects de traumatismes infantiles et cherché lesquels sont significativement associés à la survenue d'un premier épisode psychotique.

Méthodes. Un échantillon de 109 patients souffrant d'un premier épisode psychotique et 145 participants contrôles représentatifs de la population générale a été recruté dans trois centres en France. Le Child Experiences of Care and Abuse a été utilisé pour le recueil des données sur les types de traumatismes infantiles, l'âge de la première exposition, l'auteur des violences, et la présence ou l'absence de soutien social. Des odd-ratios (OR) et des intervalles de confiance à 95% ont été calculés pour chacune de ces caractéristiques des traumatismes infantiles, avec un ajustement sur le sexe, l'âge et le niveau d'éducation.

Résultats. Les abus physiques et sexuels (OR= 2.26 (1.19–4.32)), et la séparation du père, de la mère ou des deux parents (OR entre 1.94 et 3.17 ; tous significatifs) étaient associés à un risque accru de premier épisode psychotique. De plus, la séparation avec la mère intervenant dans les quatre premières années de vie (OR=5.56 (1.24-28.77)), et les abus physiques et sexuels perpétrés par une personne autre que les parents de la victime (OR=4.61 (1.66-12.80)) étaient aussi associés à une élévation du risque de premier épisode psychotique. Enfin, le soutien social était significativement associé à une baisse du risque de développer un trouble psychotique (OR compris entre 0.33 et 0.42 ; tous significatifs).

Discussion. Selon ces résultats, nous pouvons supposer que seuls certains aspects des traumatismes infantiles sont significativement associés à une élévation du risque de développer un trouble psychotique.

Mots-clés : traumatismes infantiles, troubles psychotiques, facteurs de risque, soutien social

1. Introduction

L'exposition à des traumatismes infantiles a été identifiée comme un facteur de risque environnemental pour la survenue de troubles psychotiques à l'âge adulte (pour une méta-analyse, voir Varese, Smeets, et al., 2012). Cependant, notre compréhension des processus médiateurs de cette relation reste incomplète. Cela peut être dû au fait que peu de caractéristiques des traumatismes infantiles ont été prises en compte dans les précédentes études (Castellini, Maggi, & Ricca, 2014; Fisher et al., 2010).

En effet, la plupart se sont focalisées sur les effets des abus sexuels, des abus physiques, et parfois aussi de leurs effets cumulatifs sur la santé mentale (Fisher et al., 2009; Shevlin et al., 2007). D'autres types de traumatismes infantiles ont été relativement négligés. Par exemple, un petit nombre d'études a montré un risque accru de développer un trouble psychotique suite à l'exposition à d'autres types de traumatismes infantiles tels que des abus psychologiques, (Ackner, Skeate, Patterson, & Neal, 2013), le bullying (Kelleher et al., 2008; Lataster et al., 2006; Trotta et al., 2013), ou la séparation d'avec ses parents (Morgan et al., 2007). La violence inter-parentale peut contribuer à des altérations du développement cérébral, du traitement des informations émotionnelles et de la formation des liens d'attachement (Carpenter & Stacks, 2009), qui peuvent être toutes évidentes dans les troubles psychotiques (Harder, 2014; Read et al., 2001). Certains chercheurs ont trouvé des associations significatives entre la violence inter-parentale et la survenue de symptômes psychotiques chez les adolescents (Goodwin, Fergusson, & Horwood, 2003; Kelleher et al., 2008). Cependant, aucun de ces types de traumatismes infantiles n'a été exploré en lien avec les troubles psychotiques.

Les traumatismes infantiles surviennent rarement seuls. Dans l'étude Adverse Childhood Experiences (n=8 506), entre 65 et 93% des enfants exposés à un type d'événement de vie rapportaient avoir été victime d'un autre type d'événement de vie, et entre 40 et 74% à au moins deux autres types d'événements de vie (Felitti et al., 1998). Pour les victimes de traumatismes, il existe un risque accru d'être victimisé de nouveau (Castellini et al., 2014; Muenzenmaier et al., 2015). Le cumul des adversités élève le risque de développer un trouble psychotique, ce qui n'est pas le cas de l'exposition à un seul type de trauma (Shevlin et al., 2007). Malgré l'importance de ces résultats, l'évaluation des traumatismes infantiles a souvent présenté des limites (e.g. réponse positive à une seule question pour considérer la présence d'un traumatisme) et nécessite des répliques.

Au-delà du type de traumatisme, d'autres facteurs peuvent modérer la relation avec les troubles psychotiques, tels que l'âge à la première exposition, qui n'est que très rarement spécifié dans les études précédentes (Fisher et al., 2010; Spauwen, Krabbendam, Lieb, Wittchen, & Os, 2006). Cette variable mérite de nouvelles recherches.

Fisher et al. (2010) ont aussi trouvé que le risque de développer un trouble psychotique était plus élevé lorsque l'auteur des violences était la mère, comparativement au père et aux deux parents. Cela indique que l'identité de l'auteur est aussi une variable pertinente. Cependant, nous n'avons pas connaissance de travaux publiés sur la relation entre les violences perpétrées par d'autres personnes que les parents (e.g. oncle, tante, cousin.e, ami.e de la famille, étranger.ère) et les troubles psychotiques.

Si certaines caractéristiques des traumatismes infantiles peuvent augmenter le risque de développer un trouble psychotique, d'autres peuvent l'abaisser. Par exemple, de hauts niveaux de soutien social, qu'il soit intra- ou extra-familial, modèrent les conséquences à long terme des expériences traumatiques sur la santé mentale. Le manque de soutien social est plus fréquent chez les personnes qui souffrent d'un trouble psychotique que dans la population générale (Fisher et al., 2010). De plus, les femmes qui ont subi des traumatismes infantiles sévères et qui ont peu de soutien social sont plus exposées au risque de développer un trouble psychotique ; ce fait souligne l'effet modérateur du soutien social (Gayer-Anderson et al., 2015).

A ce jour, notre compréhension des relations entre l'exposition à des expériences traumatiques durant l'enfance ou l'adolescence et la survenue d'un trouble psychotique reste limitée. Cela peut provenir d'un intérêt focalisé sur des types très spécifiques de traumatismes infantiles (e.g. abus physiques, abus sexuels) et de la négligence d'autres types de traumatismes (e.g. discorde parentale, évaluation insuffisante des traumatismes infantiles). Les études précédentes manquent aussi de détails sur des caractéristiques importantes des traumatismes infantiles, tels que l'âge à la première exposition (e.g. comparaison entre une première exposition avant *versus* après 12 ans), la relation entre la victime et l'auteur des violences (e.g. aucune donnée sur des auteurs autres que les parents), et le soutien social ou son absence (e.g. seulement étudié pour les abus physiques et sexuels).

Afin d'apporter de nouveaux éléments sur cette relation, nous avons examiné de manière systématique l'exposition à des événements de vie chez des patients présentant un premier épisode psychotique et chez des participants contrôles. Nous avons émis l'hypothèse que les différents types de traumatismes infantiles (i.e. les types de traumatismes et les expositions cumulées) augmentent de manière spécifique le risque de développer un premier épisode psychotique. De plus, nous nous attendions à ce que certains aspects des traumatismes infantiles, c'est-à-dire l'âge à la première exposition, la relation entre la victime et l'auteur des violences et la présence de soutien social modère ce risque.

2. Méthodes

2.1. Population

Les cas (n=109) et les contrôles (n=145) ont été recrutés dans le cadre d'un projet européen : le *European network of national networks studying gene-environment interactions* (www.eu-gei.eu). Ce réseau de collaboration scientifique international a été décrit ailleurs (European Network of National Networks studying Gene-Environment Interactions in Schizophrenia (EU-GEI), 2014). La présente étude s'est focalisée sur les données recueillies en France. Les données ont été collectées entre le 1^{er} juin 2010 et le 31 mai 2014 dans trois centres, l'un situé dans une zone rurale (les alentours de Clermont-Ferrand) et les deux autres dans des zones hautement urbanisées (Paris et Créteil). Les patients étaient âgés de 18 à 64 ans, et vivaient dans les aires de recrutement au moment de l'inclusion. Ils devaient aussi présenter un premier épisode psychotique ou un premier trouble affectif avec des caractéristiques psychotiques (i.e. codes DSM-IV-TR 295.xx, 297.xx, 298.x, 296.x4) et ne jamais avoir reçu de traitement antipsychotique avant le moment de l'inclusion.

Durant la même période de recrutement, nous avons posé des affiches dans des lieux très fréquentés tels que des boulangeries et des pharmacies pour recruter nos participants du groupe contrôle. Nous avons aussi publié nos affiches dans des journaux municipaux. Ces affiches indiquaient que l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM) cherchait des volontaires âgés de 18 à 64 ans, demeurant dans les aires de recrutement pour participer à un projet de recherche médicale consistant en un entretien, la réponse à des questionnaires et en une prise de sang. La durée de l'ensemble du protocole était estimée à quatre heures. Une compensation financière était prévue pour les participants. Nous avons aussi indiqué nos coordonnées téléphoniques afin que les volontaires puissent appeler les membres de l'équipe de recherche pour leur indiquer leur intention de participer à l'étude. Les critères d'inclusion pour les contrôles étaient les mêmes que pour les cas, hormis le fait qu'ils ne devaient pas avoir d'antécédents de trouble psychotique. Les proposants étaient filtrés à deux reprises. Le premier filtre se faisait lors de leur appel aux chercheurs, qui leur demandaient s'ils avaient un antécédent de trouble psychotique. Le cas échéant, les proposants n'étaient pas inclus. Dans un deuxième temps, les items-filtres de la partie portant sur les troubles psychotiques du *Diagnostic Interview for Genetic Studies* (e.g. idées délirantes, hallucinations) étaient posés aux participants. S'ils rapportaient avoir déjà eu des expériences décrites dans ces items, ils étaient exclus de l'étude. Notre groupe de participants contrôles avait la même structure que notre population générale en termes de sex-ratio, de catégories d'âges et de lieu de vie. Nous avons procédé à un sur-échantillonnage au regard de la variable migration (i.e. deux fois plus de migrants que dans la population générale). 67% des sujets contrôles ont été recrutés dans l'un des centres urbains et 33% dans le centre situé en milieu rural.

Ce projet a été approuvé par le Comité de Protection des Personnes (CPP) – Île-de-France IX et l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) sous la référence 2010-A00161-38.

2.2. Variables

2.2.1. Variables sociodémographiques

L'âge, le sexe et le niveau d'études des participants ont été obtenus en utilisant le MRC Sociodemographic Schedule (Mallett, 1997). Le niveau d'étude était défini par le nombre d'années passées à l'école depuis le début de l'école primaire et donc considéré comme une variable quantitative.

2.2.2. Le Child Experiences of Care and Abuse (CECA)

Un entretien semi-structuré rétrospectif, le CECA (Bifulco, Brown, & Harris, 1994) a été utilisé pour recueillir les données concernant l'exposition des participants à des expériences douloureuses avant l'âge de 17 ans. Dans un premier temps, des questions-filtres ont permis d'évaluer la présence de discordes parentales (e.g. Lorsque vous étiez enfant ou adolescent.e, y avait-il des périodes de conflits fréquents ou de tensions extrêmes entre vos parents ?), d'abus psychologiques (e.g. Lorsque vous étiez enfant ou adolescent.e, est-ce que l'un de vos parents ou quelqu'un d'autre avec qui vous viviez vous a fait souffrir ou vous a traité.e avec cruauté ?), physiques (e.g. Lorsque vous étiez enfant ou adolescent.e, avez-vous été frappé.e ou brûlé.e par une personne vivant sous le même toit que vous ?), sexuels (e.g. Lorsque vous étiez enfant ou adolescent.e, avez-vous déjà eu une expérience sexuelle pour laquelle vous n'étiez pas consentant.e ?), de bullying (e.g. Lorsque vous étiez enfant ou adolescent.e, avez-vous été moqué.e ou frappé.e par d'autres enfants ou d'autres adolescents de votre âge ?), et de séparations prolongées de l'un des parents ou des deux (e.g. Lorsque vous étiez enfant ou adolescent.e, avez-vous été séparé.e de vos parents pour une période d'au moins six mois ?). A chaque fois que les participants répondaient de façon positive aux questions-filtres, des détails étaient demandés concernant l'âge à la première exposition, la sévérité (de « Absente » à « Marquée »), l'auteur et la présence ou l'absence de soutien social. Chaque type de traumatisme infantile était considéré comme présent ou absent. Pour plus de lisibilité et afin de pouvoir comparer nos résultats à ceux d'études antérieures (Fisher et al., 2009; Morgan & Fisher, 2007), nous avons décidé de rassembler certains types de traumatismes pour toutes les analyses sauf une (i.e. les traumatismes cumulés ; voir plus bas). Comme ils représentent des traumatismes infantiles sévères, et impliquent des contacts physiques entre l'auteur et la victime, les abus physiques et sexuels ont été rassemblés en une seule catégorie intitulée « Abus physiques/sexuels ». Nous avons aussi inclus les expériences de bullying sévère (i.e. le bullying impliquant des violences physiques). Les expériences de violence psychologique (i.e. les discordes parentales, les abus psychologiques, et le bullying sans violence physique) ont été rassemblées dans une autre catégorie intitulée « Abus émotionnels ». Enfin, les expériences de séparation ont été considérées

comme un autre type de traumatisme (i.e. traumatisme indirect). Nous avons donc décidé de conserver les variables originales concernant la séparation du père, de la mère ou des deux parents.

La variable « Traumatismes cumulés » était définie comme le nombre de types de traumatismes infantiles différents auxquels les participants ont été exposés avant l'âge de 17 ans parmi les abus physiques, sexuels, psychologiques, le bullying, les discordes parentales et la séparation de l'un ou des deux parents. Les participants ont été répartis dans quatre catégories en fonction d'une exposition à 0 type, 1 type, 2 types, et 3 types et plus de traumatismes infantiles.

En ce qui concerne l'âge à la première exposition, les participants ont été répartis dans quatre catégories d'âge : 0-4 ans, 5-8 ans, 9-12 ans et 13-16 ans.

Les auteurs des traumatismes infantiles ont été identifiés comme suit : père uniquement, mère uniquement, les deux parents, quelqu'un d'autre.

La variable « Soutien social » a été dichotomisée (i.e. présent ou absent). Deux questions-filtres du CECA ont été posées sur la présence ou l'absence de soutien social fourni par les pairs et les adultes avant l'âge de 17 ans (i.e. Lorsque vous étiez enfant ou adolescent, y avait-il des adultes/d'autres enfants ou adolescents de votre âge avec qui vous pouviez discuter de vos problèmes ou de vos sentiments ?). Nous avons défini le soutien social comme présent lorsque les participants répondaient positivement à l'une de ces deux questions.

2.2.3. Troubles psychotiques

Des investigateurs expérimentés (psychologues et psychiatres) ont fait passer l'entretien semi-structuré du Diagnostic Interview for Genetic Studies (DIGS) aux participants. A partir de cet entretien, les investigateurs ont pu confirmer la présence de troubles psychotiques selon les critères diagnostiques du DSM-IV-TR chez les cas et leur absence chez les sujets contrôles.

2.3. Analyses statistiques

Les données ont été analysées avec le logiciel de traitement statistique R (version 3.2.3) (R Core Team, 2015).

Pour chaque analyse, la variable dépendante était le statut des participants (i.e. cas *versus* contrôle).

Les variables indépendantes étaient les types de traumatismes infantiles décrits dans la section CECA (i.e. les types et les traumatismes cumulés). Pour toutes ces variables, la modalité « Absent » était la valeur de référence.

La modalité de référence pour la variable « Âge à la première exposition » était « Jamais exposé ». Cela nous a permis d'évaluer le risque de développer un trouble psychotique chez les participants exposés dans chaque catégorie d'âge, comparé à celui des participants jamais exposés. Nous avons tenu le même raisonnement pour la variable « Auteur ». Enfin, la modalité de référence pour la variable « Soutien social » était la modalité « Absent ».

Dans cette étude, les variables d'ajustement étaient le sexe, l'âge et le niveau d'éducation.

2.3.2. Modèles d'analyses de régression logistique

Dans une première vague d'analyses, des analyses de régression logistique (modèles non-ajustés), nous avons calculé des odd-ratios (OR) et des intervalles de confiance à 95% (95% CI) pour toutes les variables indépendantes une à une, sauf pour le soutien social, qui n'a été inclus que lors d'une troisième vague d'analyses.

Dans une deuxième vague d'analyses, nous avons ajouté l'âge, le sexe et le niveau d'éducation comme variables d'ajustement (modèles ajustés) aux modèles précédents.

Certaines de nos variables comportaient des données manquantes. Le taux de données manquantes par variable était compris entre 0.00% et 10.63%. Plus de la moitié de nos variables montraient un taux de données manquantes inférieur à 1%, et une seule variable, un taux supérieur à 10%. Afin de corriger ce problème, nous avons utilisé le package R « mice » (van Buuren & Groothuis-Oudshoorn, 2011) pour procéder à des imputations multiples. Nous avons imputé cinq jeux de données en utilisant la méthode de la moyenne prévisionnelle (*predictive mean matching method*). Nous avons ensuite réitéré les analyses avec les jeux de données imputés grâce à cette méthode.

3. Résultats

Nous avons recruté 109 patients (39 femmes, 35.78%) et 145 contrôles (78 femmes, 53.79%). L'âge moyen des patients était de 32.22 ans (sd = 11.75) et de 38.81 ans (sd = 13.94) pour les contrôles ($t = -4.02$; $p < 0.001$). La proportion de femmes était plus importante parmi les contrôles ($\chi^2 = 8.13$; $p = 0.004$), et les contrôles étaient plus âgés que les patients ($t = -4.02$; $p < 0.001$). Les contrôles sont restés scolarisés plus longtemps que les patients ($t = 4.42$; $p < 0.001$).

Parmi les patients, 83 (76.15%) avaient un diagnostic DSM-IV-TR de trouble psychotique non-affectif (i.e. schizophrénie, trouble schizoaffectif, trouble délirant, trouble schizophréniforme, ou trouble

psychotique bref), et 26 (23.85%) avaient un diagnostic de trouble psychotique affectif (i.e. trouble dépressif majeur ou trouble bipolaire avec caractéristiques psychotiques).

3.1. Types de traumatismes infantiles

Les taux de prévalence d'exposition aux abus physiques/sexuels, abus émotionnels, et séparation de l'un ou des deux parents, ainsi que les OR (95% CI) pour le statut de patient en fonction des types de traumatismes infantiles sont présentés dans le Tableau 9. Le type de traumatisme infantile le plus prévalent concernait les abus émotionnels (45.87% des patients, et 45.52% des contrôles). Avant et après l'ajustement sur l'âge, le sexe et l'éducation, tous les types de traumatismes infantiles, en dehors des abus émotionnels, étaient associés à un OR significativement élevé.

3.2. Traumatismes cumulés

59.63% des patients ont rapporté au moins une expérience traumatique survenue avant l'âge de 17 ans parmi les types suivants : les discordes parentales, le bullying, les abus psychologiques, physiques ou sexuels, et la séparation d'avec l'un ou les deux parents. En comparaison, 56.55% des contrôles ont rapporté au moins une expérience traumatique ($\chi^2 = 0.24$; $p = 0.62$). Il n'y avait pas d'OR significatif en faveur du statut de patient pour ce qui concerne l'exposition à un, deux ou trois types de traumatismes ou même davantage (voir Tableau 9). Bien que cette tendance reste non-significative après ajustement, nous avons observé une élévation de l'OR au-delà de deux types de traumatismes infantiles.

Tableau 9. Prévalence des traumatismes infantiles, et OR (95% CI) pour le statut de patient en fonction du type de traumatisme infantile

	Contrôles (n=145)	Patients (n=109)	Modèles	
	Présent, n (%)	Présent, n (%)	Non-ajustés OR (95% CI)	Ajustés OR (95% CI) ^a
TYPES DE TRAUMATISMES				
Effets principaux				
Abus physiques/sexuels	26 (17.93%)	36 (33.03%)	2.35 (1.32-4.20)	2.26 (1.19-4.32)
Abus émotionnels	66 (45.52%)	50 (45.87%)	1.01 (0.62-1.67)	1.03 (0.59-1.79)
Séparation d'avec le père	25 (17.24%)	32 (29.36%)	2.45 (1.34-4.47)	1.94 (1.02-3.72)
Séparation d'avec la mère	12 (8.28%)	20 (18.35%)	3.01 (1.32-6.88)	2.35 (1.00-5.54)
Séparation d'avec les deux parents	9 (6.21%)	18 (16.51%)	3.80 (1.54-9.38)	3.17 (1.22-8.22)
TRAUMAS CUMULES				
0 trauma	63 (43.45%)	44 (40.37%)	1 (ref)	1 (ref)
1 trauma	39 (26.90%)	19 (17.43%)	0.90 (0.48-1.70)	0.99 (0.50-1.97)
2 traumas	25 (17.24%)	20 (18.35%)	1.64 (0.81-3.32)	1.47 (0.66-3.23)
3 traumas ou plus	18 (12.41%)	26 (23.85%)	1.60 (0.71-3.60)	1.60 (0.65-3.94)

^a: Ajustement sur l'âge, le sexe et l'éducation; les résultats significatifs sont présentés en gras.

3.3. Âge à la première exposition

Chez les patients, la tranche d'âge la plus fréquemment exposée était « 0 – 4 ans » pour tous les types de traumatismes infantiles. C'était aussi le cas chez les contrôles, excepté pour la séparation d'avec la mère, qui était plus fréquente entre 13 et 16 ans (voir Tableau 10).

Il y avait une association spécifique entre les abus physiques/sexuels survenus entre 5 et 8 ans et le statut de patient mais elle n'est pas restée significative après ajustement sur nos variables de confusion (i.e. âge, sexe et éducation). La séparation d'avec la mère dans les quatre premières années de vie était associée, seulement après ajustement, à un risque accru d'être un patient (OR =5.96 (1.24–28.77)). Des résultats plus détaillés sont présentés dans le Tableau 10.

Lorsque des participants étaient séparés de leurs deux parents mais à des moments différents, nous ne pouvions pas déterminer la tranche d'âge pertinente à retenir. Nous n'avons donc pas pu conduire les analyses quand les séparations d'avec l'un et l'autre parent se sont produites à des moments différents.

Tableau 10. Prévalence des traumatismes infantiles et OR (95% CI) pour le statut de patient en fonction de l'âge de première exposition aux traumatismes infantiles

	Contrôles (n=145)	Patients (n=109)	Modèles	
	Présent, n (%)	Présent, n (%)	Non-ajustés OR (95% CI)	Ajustés OR (95% CI) ^a
AGE A LA PREMIERE EXPOSITION				
Effets principaux (Abus physiques/sexuels)				
0-4 ans	8 (5.52%)	12 (11.01%)	2.48 (0.97-6.37)	2.11 (0.74-6.03)
5-8 ans	6 (4.14%)	11 (10.09%)	3.03 (1.07-8.55)	2.59 (0.82-8.14)
9-12 ans	6 (4.14%)	6 (5.50%)	1.76 (0.55-5.65)	2.25 (0.67-7.54)
13-16 ans	6 (4.14%)	7 (6.42%)	2.09 (0.68-6.41)	2.10 (0.58-7.56)
Effets principaux (Abus émotionnels)				
0-4 ans	26 (17.93%)	23 (21.10%)	1.17 (0.61-2.25)	1.12 (0.54-2.32)
5-8 ans	19 (13.10%)	10 (9.17%)	0.66 (0.29-1.52)	0.69 (0.28-1.66)
9-12 ans	12 (8.28%)	16 (14.68%)	1.76 (0.78-4.01)	1.95 (0.78-4.85)
13-16 ans	9 (6.21%)	1 (0.92%)	0.15 (0.02-1.19)	0.19 (0.02-1.62)
Effets principaux (Séparations)				
Séparation d'avec le père				
0-4 ans	8 (5.52%)	12 (11.01%)	2.53 (1.00-6.37)	2.26 (0.78-6.54)
5-8 ans	4 (2.76%)	3 (2.75%)	1.48 (0.33-6.64)	0.99 (0.19-5.13)
9-12 ans	6 (4.14%)	8 (7.34%)	2.88 (0.97-8.57)	2.25 (0.71-7.15)
13-16 ans	6 (4.14%)	7 (6.42%)	2.48 (0.81-7.56)	2.07 (0.63-6.84)
Séparation d'avec la mère				
0-4 ans	3 (2.07%)	7 (6.42%)	4.26 (0.99-18.29)	5.96 (1.24-28.77)
5-8 ans	0	3 (2.75%)	-	-
9-12 ans	4 (2.76%)	4 (3.67%)	1.82 (0.42-7.89)	1.35 (0.29-6.20)
13-16 ans	5 (3.45%)	4 (3.67%)	2.11 (0.52-8.46)	1.09 (0.26-4.47)

^a: Ajustement sur l'âge, le sexe et l'éducation ; les résultats significatifs sont présentés en gras.

3.4. Auteurs

Des proportions similaires de participants ont rapporté des abus physiques/sexuels perpétrés par l'un ou les deux parents chez les patients et chez les contrôles. Les patients ont rapporté plus fréquemment que les contrôles des abus physiques/sexuels perpétrés par des personnes autres que les parents (16.51% vs. 4.83%; $p = 0.002$). Un grand nombre de participants a rapporté des abus émotionnels de la part de leurs deux parents (i.e. 31.03% chez les contrôles, et 23.85% chez les patients; $p = 0.207$).

Comparés aux contrôles, les patients risquaient environ cinq fois plus d'être victimes d'abus physiques/sexuels perpétrés par une personne autre que leurs parents ($OR = 4.61$ (1.66–12.80)). Après ajustement, cette association était la seule à rester significative (voir Tableau 11 pour des résultats détaillés).

Nous avons examiné les effets de l'identité des auteurs d'abus physiques et sexuels pris séparément. Après ajustement, les abus physiques perpétrés par des personnes autres que les parents étaient significativement associés à un premier épisode psychotique ($OR = 4.49$; 95%CI: 1.17–17.27), tandis que les associations entre abus physiques perpétrés par la mère ($OR = 1.06$; 95%CI: 0.28–4.04), le père ($OR = 1.36$; 95%CI: 0.48–3.85), ou les deux parents ($OR = 1.24$; 95%CI: 0.20–7.71) et le premier épisode psychotique sont restées non-significatives. En ce qui concerne les auteurs d'abus sexuels, les OR étaient tous du même ordre de grandeur (de 2.09 pour les abus perpétrés par le père, à 2.29 pour les auteurs autres que les parents) mais sont restés non-significatifs.

Tableau 11. Prévalence des traumatismes infantiles et OR (95% CI) pour le statut de patient en fonction de l'auteur des traumatismes infantiles

	Contrôles (n=145)	Patients (n=109)	Modèles	
	Présent, n (%)	Présent, n (%)	Non-ajustés OR (95% CI)	Ajustés OR (95% CI) ^a
AUTEURS				
Effets principaux (Abus physiques/sexuels)				
Père	10 (7.59%)	10 (9.17%)	1.49 (0.60-3.68)	1.52 (0.57-4.03)
Mère	7 (4.83%)	5 (4.59%)	1.17 (0.36-3.83)	1.17 (0.30-4.50)
Les deux parents	2 (1.38%)	4 (3.67%)	3.28 (0.59-18.35)	1.32 (0.29-8.24)
Autre	7 (4.83%)	18 (16.51%)	4.21 (1.68-10.58)	4.61 (1.66-12.80)
Effets principaux (Abus émotionnels)				
Père	0	2 (1.83%)	-	-
Mère	7 (4.83%)	6 (5.50%)	1.13 (0.36-3.55)	1.28 (0.37-4.45)
Les deux parents	45 (31.03%)	26 (23.85%)	0.75 (0.42-1.35)	0.69 (0.36-1.31)
Autre	13 (8.97%)	16 (14.68%)	1.51 (0.68-3.34)	1.75 (0.72-4.26)

^a: Ajustement sur l'âge, le sexe et l'éducation ; les résultats significatifs sont présentés en gras.

3.5. Soutien social

Les contrôles ont rapporté avoir reçu du soutien social durant les seize premières années de leur vie bien plus fréquemment que les patients (voir Tableau 12).

Comparés aux contrôles, les patients avaient environ 2.5 fois moins de chances d’avoir reçu du soutien social pendant leur enfance ou leur adolescence (OR ajustés pour le soutien social compris entre 0.37 et 0.42, tous significatifs).

Tableau 12. Prévalence des traumatismes infantiles et du soutien social et OR (95% CI) pour le statut de patient en fonction des traumatismes infantiles et du soutien social

	Contrôles (n=144)	Patients (n=95)	Modèles	
	Présent, n (%)	Présent, n (%)	Non-ajustés OR (95% CI)	Ajustés OR (95% CI) ^a
TYPES DE TRAUMATISMES				
Effets principaux				
Abus physiques/sexuels	24 (16.67%)	33 (34.74%)	1.94 (1.06-3.56)	1.94 (1.00-3.77)
Soutien social	115 (79.86%)	54 (56.84%)	0.36 (0.19-0.69)	0.41 (0.21-0.83)
Effets principaux				
Abus émotionnels	67 (46.53%)	52 (54.74%)	0.97 (0.58-1.62)	0.97 (0.55-1.70)
Soutien social	115 (79.86%)	54 (56.84%)	0.33 (0.18-0.60)	0.37 (0.19-0.73)
Effets principaux				
Séparation d’avec le père	25 (17.61%)	32 (35.16%)	2.14 (1.15-3.98)	1.80 (0.92-3.51)
Soutien social	113 (79.58%)	52 (57.14%)	0.36 (0.19-0.66)	0.39 (0.20-0.77)
Effets principaux				
Séparation d’avec la mère	12 (8.39%)	20 (21.74%)	2.28 (0.98-5.32)	1.92 (0.80-4.61)
Soutien social	115 (80.42%)	52 (56.52%)	0.37 (0.20-0.69)	0.40 (0.21-0.80)
Effets principaux				
Séparation d’avec les deux parents	9 (6.38%)	18 (19.78%)	2.87 (1.15-7.25)	2.59 (0.97-6.90)
Soutien social	113 (80.14%)	52 (57.14%)	0.38 (0.20-0.71)	0.42 (0.21-0.82)
TRAUMAS CUMULES				
0 trauma	62 (43.06%)	30 (31.58%)	1 (Ref)	1 (Ref)
1 trauma	39 (27.08%)	19 (20.00%)	0.92 (0.48-1.76)	1.01 (0.50-2.05)
2 traumas	25 (17.36%)	20 (21.05%)	1.52 (0.74-3.16)	1.32 (0.59-2.95)
3 traumas ou plus	18 (12.50%)	26 (27.37%)	1.24 (0.53-2.90)	1.27 (0.50-3.23)
Soutien social	115 (79.86%)	54 (56.84%)	0.34 (0.18-0.63)	0.39 (0.19-0.78)

^a: Ajustement sur l’âge, le sexe et l’éducation ; les résultats significatifs sont présentés en gras.

4. Discussion

Cette étude avait pour objectif d'évaluer les effets de plusieurs aspects des traumatismes infantiles sur le risque de développer un premier épisode psychotique, à savoir : les types et les traumas cumulés, ainsi que de potentiels médiateurs tels que l'âge à la première exposition, l'identité de l'auteur des violences et la présence ou l'absence de soutien social. Elle est la première à explorer, grâce à des données françaises, le risque de développer un trouble psychotique après avoir été exposé à des traumatismes infantiles. De manière générale, nos résultats sont en phase avec les résultats de la littérature internationale en ce qui concerne l'exposition aux différents types d'abus (Ackner et al., 2013; Fisher et al., 2009; Lataster et al., 2006; Morgan et al., 2007; Trotta et al., 2013), aux traumas cumulés (Shevlin et al., 2007), et en ce qui concerne l'âge à la première exposition (Fisher et al., 2010; Spauwen et al., 2006) et le soutien social (Gayer-Anderson et al., 2015). Ils apportent de nouveaux éléments de preuve en faveur d'un lien entre l'exposition à des abus physiques et sexuels durant l'enfance et l'adolescence et le développement d'un trouble psychotique à l'âge adulte.

Il est intéressant de noter que la séparation d'avec l'un ou les deux parents était associée à un risque accru de développer un trouble psychotique, surtout lorsque la séparation d'avec la mère intervenait avant l'âge de 5 ans. L'identité de l'auteur des violences a aussi été un facteur important ; les abus physiques et sexuels perpétrés par des personnes autres que les parents augmentaient fortement le risque de développer un trouble psychotique. Enfin, nos résultats ont souligné l'importance du soutien social en tant que facteur protecteur robuste. Parmi les patients, les taux de prévalence des traumatismes infantiles étaient compris entre 16.51% pour la séparation d'avec les deux parents à 54.74% pour les abus émotionnels. Ces taux sont légèrement en-deçà de ceux publiés auparavant (Morgan & Fisher, 2007). Les études antérieures avaient inclus des patients faisant un premier épisode psychotique mais aussi des patients souffrant d'un trouble psychotique chronique. Dans leur méta-analyse, Bonoldi et al. ont trouvé que les patients plus âgés relataient plus d'abus physiques, et que les femmes relataient plus d'abus sexuels et émotionnels (Bonoldi et al., 2013). Le décalage peut être expliqué par plusieurs facteurs, notamment la nature de notre échantillon de patients, composé de personnes connaissant un premier épisode psychotique, avec un léger surnombre d'hommes, et également des différences liées à des aspects culturels.

4.1. Abus physiques et sexuels

Les OR élevés pour les abus physiques/sexuels et les résultats des études précédentes indiquent que l'exposition à ces abus durant l'enfance est susceptible d'entraîner des troubles psychotiques (Varese, Smeets, et al., 2012). Cependant, aucune tranche d'âge lors de la première exposition n'était associée à un risque élevé de développer de tels troubles. Bien qu'il ne soit pas significatif, le pattern observé suggère un risque accru quand les premiers abus physiques ou sexuels interviennent dans l'enfance, avec

une décroissance du risque avec la progression en âge de la victime (i.e. plus les victimes sont âgées lors de la première exposition, moins elles risquent de développer un trouble psychotique plus tard dans leur vie). Plusieurs modèles ont suggéré que des processus dissociatifs pourraient être un facteur médiateur entre traumas et psychose (Evans, Reid, Preston, Palmier-Claus, & Sellwood, 2015; Varese, Barkus, et al., 2012). La violence des abus physiques et sexuels pourrait suffire à déborder les ressources psychologiques nécessaires pour faire face aux événements de vie, c'est-à-dire déclencher, dans un premier temps, une détresse physiologique et psychologique et, finalement, des processus dissociatifs chez les enfants et les adolescents abusés, quel que soit leur âge. Il est toutefois important de noter que les jeunes enfants tolèrent moins bien que les adolescents les stress extrêmes (Siegel, 2012). Ainsi chez les enfants, le risque de développer un trouble psychotique lorsqu'ils sont exposés à des abus pourrait tout de même être accru.

4.2. Abus émotionnels

Contrairement aux études précédentes, nous n'avons pas trouvé d'élévation du risque de développer un trouble psychotique lorsque les participants sont exposés à des abus émotionnels durant leur enfance ou leur adolescence. Plusieurs raisons peuvent expliquer ces résultats. Premièrement, le taux important d'abus émotionnels dans notre groupe contrôle peut avoir conduit à une sous-estimation des effets délétères de ces expériences. Deuxièmement, notre définition des abus émotionnels incluait les conflits parentaux, les abus psychologiques, et les expériences de bullying. Bien que toutes ces expériences induisent du stress, il reste possible qu'elles produisent des effets différents en ce qui concerne la survenue de troubles psychotiques. De nouvelles études devraient se pencher sur les effets spécifiques de chacun de ces types d'abus émotionnels, ainsi que sur leurs caractéristiques les plus pertinentes.

4.3. Séparation

La séparation d'avec l'un ou les deux parents est apparue comme un facteur de risque robuste pour les troubles psychotiques, notamment lorsque les enfants sont séparés de leur mère au cours des quatre premières années de leur vie, avec un OR = 5.96 (1.24–28.77). De précédentes études ont trouvé des résultats similaires, bien que cela ne concernât que la séparation d'avec le père, dans deux échantillons de patients souffrant de schizophrénie et de troubles bipolaires (Paksarian, Eaton, Mortensen, Merikangas, & Pedersen, 2015). Ces résultats sont congruents avec la littérature sur l'attachement, qui a décrit une surreprésentation d'attachements insécures parmi les patients souffrant de troubles psychotiques, et qui a proposé que ces styles d'attachement pourraient être des médiateurs possibles dans la relation entre traumatismes infantiles et troubles psychotiques (Berry, Barrowclough, & Wearden, 2008; Harder, 2014).

Au-delà du stress lié à la perte de la figure d'attachement, la séparation à long-terme d'avec un parent peut aussi constituer une épreuve sociale au moment de la séparation, à cause de la perte d'une source potentielle de soutien social, ou de la perte de revenus au sein du foyer (Wicks, Hjern, Gunnell, Lewis, & Dalman, 2005b). De plus, la séparation parentale précoce peut avoir des conséquences délétères indirectes à long terme (e.g. concernant l'éducation, le désavantage social) qui peuvent interagir pour augmenter le risque de développer un trouble psychotique (Morgan et al., 2014)

4.4. Traumatismes cumulés

En examinant le nombre de traumatismes infantiles, nous avons observé que dans les deux groupes, la majorité des sujets ont rapporté au moins un traumatisme infantile (56.55% pour les cas et 59.63% pour les contrôles). Le plus grand nombre de types d'expériences difficiles vécues durant l'enfance ou l'adolescence semble différencier les cas des contrôles. Après ajustement sur les variables de confusion, aucune association entre le nombre de types de traumatismes infantiles et le statut de patient n'était significative. L'ajout de la variable « Soutien social » n'a pas changé cette tendance.

Cependant, nos résultats indiquent une tendance où plus le nombre de types de traumatismes infantiles est élevé, plus le risque de développer un trouble psychotique est important. Ces résultats sont partiellement en accord avec ceux des précédentes études sur les traumatismes cumulés (Shevlin et al., 2007). Ces auteurs ont émis l'hypothèse d'un effet de seuil mais cela nécessite plus d'investigations. Ce seuil peut varier en fonction de la présence d'autres facteurs de risque (e.g. vulnérabilité génétique, soutien social).

4.5. Auteur

Nos résultats ont infirmé notre hypothèse selon laquelle les abus perpétrés par les parents augmenteraient le risque de développer un trouble psychotique. Les raisons pour lesquelles les abus physiques ou sexuels perpétrés par une personne autre que les parents ont des effets délétères significatifs restent obscures. Dans une étude menée auprès d'un large échantillon, Cutajar et al. ont trouvé que les abus sexuels les plus sévères survenant avant l'âge de 12 ans et impliquant plus d'un auteur augmentent significativement le risque de développer un trouble psychotique (Cutajar et al., 2010). Les chercheurs ont insisté sur les aspects intrusifs de tels abus, ce qui peut indiquer que des traumatismes perpétrés par une personne perçue comme intrusive (e.g. membre de la famille étendue, beaux-parents, ami de la famille, étranger) pourraient être associés à un risque accru de trouble psychotique à l'âge adulte. Bien que nos résultats ne soient pas significatifs, nous avons observé que, quel que soit l'auteur des abus sexuels, le risque de développer un trouble psychotique reste élevé (OR autour de 2). Il semble que l'identité de l'auteur des violences sexuelles seule n'a pas d'effet spécifique sur le risque de trouble psychotique. Cela peut être dû à l'extrême sévérité du caractère intrusif de telles expériences. Une hypothèse alternative serait que

les victimes d'abus parentaux sont plus réticentes à les révéler, pour des raisons de loyauté envers les parents ou par peur de représailles. Nous ne pouvons pas non plus exclure la possibilité que notre définition des auteurs soit grossière. Une identification plus fine des auteurs, en utilisant des critères tels que le lieu de résidence de l'auteur et de la victime (e.g. fratrie, parents ou beaux-parents) aurait été utile mais la nature des données recueillies ne nous a pas permis de mener de telles analyses.

4.6. Soutien social

De précédentes études sur les traumatismes infantiles et les troubles psychotiques qui ont évalué les effets du soutien social pendant l'enfance et l'adolescence lui ont trouvé un effet protecteur (Gayer-Anderson et al., 2015). Dans notre étude, le soutien social est aussi apparu comme un robuste facteur de protection. Cependant, l'absence de soutien social agit comme un facteur de risque supplémentaire (Fisher et al., 2010). En effet, en l'absence de soutien, l'expérience de traumatismes infantiles peut être considérée comme un double trauma. L'absence de soutien social peut être délétère pour diverses raisons. Le besoin éprouvé par la victime d'aide et de soutien n'est pas rempli, ce qui correspond à la définition de négligence émotionnelle. Les relations avec la figure d'attachement sont détériorées, des sentiments d'indignité et de désespoir peuvent émerger et, dans des cas extrêmes, des processus dissociatifs peuvent surgir pour faire face à la détresse émotionnelle (Liotti, 2004; Schore, 2009). De plus, le premier trauma peut avoir sensibilisé la victime (Collip et al., 2008; Read et al., 2001) et aggraver les réponses physiologiques et psychologiques lors de confrontations avec de futurs stressors. Dans cette perspective, le manque de soutien social peut être perçu comme intolérable et difficile à endiguer. Même en l'absence d'un trauma initial, tout individu attend un soutien social. Nous avons besoin de nouvelles études pour tester ces hypothèses, qui ne sont pas exclusives, et notamment explorer les processus physiopathologiques qui pourraient sous-tendre cet sensibilisation liée aux abus, tels que les cytokines pro-inflammatoires, comme cela a déjà été proposé dans le trouble dépressif majeur (Grosse et al., 2016).

4.7. Limites

Nous devons reconnaître plusieurs limites à notre étude. La première se situe au niveau de la taille de notre échantillon et de la manière dont il a été recruté. Nous avons mené cette étude dans un endroit spécifique, avec une population spécifique, et le recrutement par affiches peut avoir biaisé notre échantillon contrôle, même si nous avons utilisé la méthode dite des quotas pour avoir un échantillon qui soit le plus représentatif de la population générale. Nous devons donc prendre des précautions avant de tirer des conclusions de nos résultats. Nous avons rassemblé les abus physiques et sexuels d'une part et les discordes parentales, abus psychologiques, et les expériences de bullying, d'autre part afin d'éviter un manque de puissance statistique et les erreurs de types II. Cette stratégie nous a empêchés de mener des analyses pour chaque type de traumatisme infantile. D'autres études, avec des échantillons plus

larges, recrutés sur l'ensemble du territoire national pourraient contribuer à résoudre ce problème, permettraient une meilleure généralisation des résultats et offriraient une compréhension plus fine des liens entre traumatismes infantiles et troubles psychotiques.

Notre étude était de nature transversale, ce qui comporte plusieurs limites. D'abord, nous ne pouvons pas tirer de conclusions en ce qui concerne la causalité entre les différents aspects des traumatismes infantiles et le développement de troubles psychotiques. L'hypothèse de la causalité inverse suggère que des signes pré-cliniques présents dès l'enfance de ceux qui développeront plus tard un trouble psychotique susciteraient plus de comportements violents à leur encontre, bien que peu de preuves appuient cette hypothèse (Varese, Smeets, et al., 2012). Deuxièmement, la nature rétrospective de nos données nous force à la prudence dans l'interprétation de nos résultats. Les traumatismes infantiles sont sensibles aux biais de mémorisation et pourraient être sous- ou surestimés, notamment en ce qui concerne les expériences traumatiques survenues dans les premières années de la vie.

4.8. Perspectives

Dans la lignée d'études précédentes (Fisher et al., 2010; Gayer-Anderson et al., 2015), nous nous sommes intéressés aux effets d'aspects spécifiques de traumatismes infantiles sur le risque de développer un trouble psychotique. Nos résultats ont montré que certains aspects, mais pas tous, augmentent significativement le risque de trouble psychotique. Nous avons aussi mis en lumière l'importance cruciale du soutien social (par les adultes et les pairs) en tant que tampon entre les traumatismes infantiles et le risque de développer un trouble psychotique. Ces résultats soulignent l'importance de recevoir des proches un soutien social.

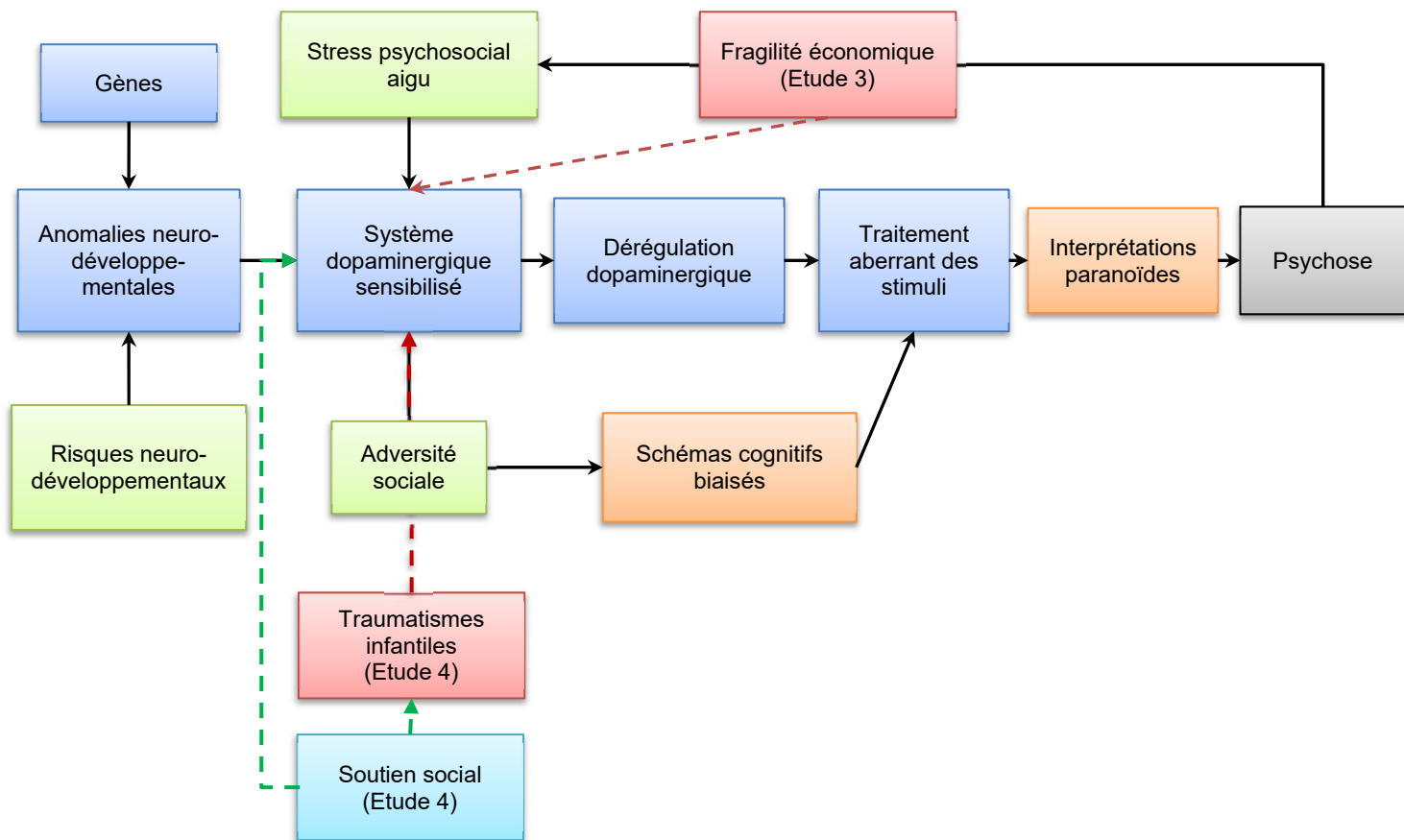
L'étape suivante serait de continuer à décrire plus finement les traumatismes infantiles et de chercher des associations spécifiques avec les troubles psychotiques afin de nous permettre de tirer des conclusions plus solides. Pour obtenir des informations plus fiables, nous devrions mener des études avec des suivis de cohortes. Comme d'autres l'ont montré avant nous, nos résultats mettent en évidence les effets délétères des traumatismes infantiles sur le risque de trouble psychotique, ainsi que la nécessité de demander systématiquement aux patients s'ils ont été exposés à ce facteur de risque (Read & Hammersley, 2007). Nous encourageons aussi les cliniciens à aller plus loin et à explorer les différents aspects des traumas tels que l'âge de début, l'identité de l'auteur et la présence ou l'absence de soutien social, facteurs qui pourraient modérer l'impact des traumatismes infantiles.

Les résultats de cette étude montrent que seuls certains types de traumatismes infantiles et que seuls certaines caractéristiques de ces expériences sont associées à la survenue d'un trouble psychotique. De plus, nous avons montré le rôle du soutien social comme facteur de protection

pour ces troubles. Nous proposons une intégration des résultats de l'étude n°4 au modèle socio-développemental-cognitif (voir Figure 13).

Notre échantillon était composé de patients souffrant de troubles psychotiques non-affectifs et affectifs. Dans notre groupe de patients, 87 (79.82%) souffraient d'un trouble psychotique non-affectif et 22 (20.18%) d'un trouble psychotique affectif. Nous ne pouvions pas mener d'analyses spécifiques à chacun de ces sous-groupes et, au vu du nombre élevé de tests statistiques conduits, nous avons préféré conserver l'ensemble de notre échantillon de patients pour bénéficier d'une meilleure puissance.

Figure 13. Intégration des données de l'Etude 4 au modèle socio-développemental-cognitif



Les flèches en pointillés représentent les liens mis en avant par nos résultats (flèches rouges : facteur de risque ; flèches vertes : facteur de protection)

Nos résultats nous permettent tout d'abord de préciser au moins en partie la nature et certaines caractéristiques des adversités sociales du modèle de Howes et Murray (i.e. les types de traumatismes infantiles, ainsi que leurs caractéristiques, associés à un risque accru de développer un trouble psychotique). Dans ce cadre, les expériences traumatiques participeraient à la sensibilisation du système dopaminergique et, d'après ce modèle, à la formation de schémas cognitifs biaisés. Bien que nous n'ayons pas testé ce dernier point, d'autres auteurs ont apporté des éléments de preuve en faveur de cette hypothèse (Fisher et al., 2012). Nous avons précédemment identifié la fragilité économique comme potentiel facteur de maintien. Il est à noter que les personnes souffrant de troubles psychotiques risquent d'être victimes d'agressions (Bengtsson-Tops & Ehliasson, 2012). Il est possible que de nouvelles expériences traumatiques survenues à l'âge adulte, après le début des troubles, agissent comme des facteurs de maintien, en renforçant le phénomène de sensibilisation du système dopaminergique et des schémas cognitifs biaisés. Une synthèse et une discussion plus détaillées de l'Etude n°4 sont présentées à partir de la page 174.

Le soutien social est apparu comme un robuste facteur de protection (flèches vertes dans la Figure 13). Il pourrait aussi agir comme tampon entre l'exposition à des expériences traumatiques et la sensibilisation du système dopaminergique.

III. Les traumatismes infantiles comme facteur modificateur des troubles psychotiques

Après nous être intéressé aux effets de traumatismes infantiles sur le risque de développer un trouble psychotique, nous poursuivons notre démarche de recherche clinique avec la présentation d'une étude s'intéressant aux effets de ce même facteur de risque sur le cours évolutif de la maladie. Plus précisément, nous nous sommes intéressé à l'implication de l'exposition à des expériences infantiles traumatiques et d'un autre facteur de risque individuel ayant bénéficié d'un volume important de recherches : la consommation de cannabis.

Le fait d'avoir consommé du cannabis augmente de manière effective le risque de développer un trouble psychotique. Ce risque augmente d'autant plus que la consommation de cannabis est importante (Moore et al., 2007). Elle est aussi associée à des symptômes psychotiques positifs plus sévères chez les consommateurs actuels (Large et al., 2014) et à un début des troubles plus précoce (Large et al., 2011).

Ces observations sont très proches de celles concernant les liens entre traumatismes infantiles et troubles psychotiques. Il est possible que l'un de ces facteurs de risque soit une variable de confusion pour l'autre. La littérature a en effet déjà montré des liens entre l'exposition à des expériences traumatiques pendant l'enfance et la consommation problématique de cannabis à l'adolescence (Rogosch, Oshri, & Cicchetti, 2010).

Dans le champ des troubles psychotiques, nous ne disposons que de peu de travaux ayant étudié les effets de l'un des deux facteurs de risque tout en tenant compte des effets de l'autre (i.e. les effets principaux ajustés l'un sur l'autre), ni de travaux ayant exploré d'éventuelles effets d'interaction entre ces deux facteurs de risque.

Nous présentons donc ici un travail explorant les effets principaux et d'interaction des traumatismes infantiles et de la consommation de cannabis sur plusieurs ensembles de variables cliniques. Le premier concerne le cours de la maladie, le deuxième la sévérité des symptômes psychotiques, et le troisième le fonctionnement psychosocial.

Ce travail a fait l'objet d'une publication intitulée « Differential effects of childhood trauma and cannabis use disorders in patients suffering from schizophrenia » dans la revue Schizophrenia Research (Baudin et al., 2016).

Nous avons participé à la conception du plan d'analyses statistique et à la conduite de ces analyses ainsi qu'à la rédaction de l'article. Nous avons reçu un Prix Face de la fondation FondaMental (prix permettant d'approfondir la formation à la recherche et aidant à la publication d'un article dans une revue de niveau international) pour mener à bien ce projet.

Baudin, G., Godin, O., Lajnef, M., Aouizerate, B., Berna, F., Brunel, L., ... Schürhoff, F. (2016). Differential effects of childhood trauma and cannabis use disorders in patients suffering from schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 175(1-3), 161-167.

RESUME :

Introduction. Les traumatismes infantiles et la consommation de cannabis sont deux facteurs de risque et des facteurs modificateurs de la schizophrénie. Cependant, peu de données sont disponibles sur la manière dont ils interagissent. Nous avons examiné les effets principaux de ces deux facteurs environnementaux sur l'expression clinique de la maladie en utilisant un large ensemble de variables et nous avons testé la présence et les effets d'éventuelles interactions entre traumatismes infantiles et consommation de cannabis sur le cours de la maladie et sa présentation clinique.

Méthodes. Un échantillon de 366 patients qui avaient les critères DSM-IV-TR de la schizophrénie ou du trouble schizoaffectif a été recruté à travers le réseau FondaMental Advanced Centre of Expertise – Schizophrénie (FACE-SCZ). Les patients ont passé une évaluation clinique standardisée comprenant le Structured Clinical Interview for DSM Disorders – I (SCID-I), la Positive and Negative Symptoms Scale (PANSS), la Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS), l'Echelle Globale de Fonctionnement (EGF), une échelle de qualité de vie abrégée (S-QoL-18), et la Medication Adherence Rating Scale (MARS). Nous avons évalué les traumatismes infantiles avec le Childhood Trauma Questionnaire et le statut cannabique avec le SCID-I.

Résultats. Les traumatismes infantiles ont prédit de façon significative le nombre d'hospitalisations, les scores à l'EGF et au S-QoL-18. Ils ont aussi prédit les scores PANSS Total, Positif, Excitation et Détresse Emotionnelle. L'abus et la dépendance au cannabis ont prédit de façon significative l'âge de début et le score à la MARS. Il n'y avait pas d'effet d'interaction significatif entre traumatismes infantiles et abus/dépendance au cannabis sur nos variables dépendantes. Cependant, nous avons trouvé une corrélation entre ces deux facteurs de risque.

Discussion. Les traumatismes infantiles et l'abus/la dépendance au cannabis ont des effets délétères différents sur le cours et l'expression clinique de la maladie, ainsi que sur le retentissement psychosocial chez les patients. Nos résultats soulignent la nécessité d'évaluer systématiquement la présence de ces facteurs de risque et de proposer des interventions thérapeutiques appropriées.

Mots-clés : traumatismes infantiles, troubles liés à la consommation de cannabis, schizophrénie

1. Introduction

Les traumatismes infantiles et la consommation de cannabis sont parmi les facteurs de risque de la schizophrénie les plus étudiés et sont aussi considérés comme des facteurs modificateurs. Une méta-analyse récente (Varese, Smeets, et al., 2012) a trouvé que les traumatismes infantiles sont associés à une élévation du risque de psychose (OR global = 2.78). De plus, plusieurs études suggèrent un lien solide entre l'exposition à des traumatismes infantiles et l'intensité croissante des symptômes de la schizophrénie (Janssen et al., 2004; Morgan & Fisher, 2007; Read, van Os, Morrison, & Ross, 2005). Chez les individus victimes de traumatismes infantiles, on observe une symptomatologie globale (Read, Goodman, Morrison, Ross, & Aderhold, 2004), des symptômes positifs (McCabe et al., 2012), notamment des hallucinations acoustico-verbales (Bentall et al., 2014; Read et al., 2005; Whitfield et al., 2005) et des symptômes affectifs (Matheson et al., 2013; Norman et al., 2012) plus sévères. Certains auteurs ont aussi trouvé une relation dose-réponse entre traumatismes infantiles et la sévérité des troubles psychotiques (Cohen, Palekar, Barker, & Ramirez, 2012; Holowka, King, Saheb, Pukall, & Brunet, 2003; Lysaker & LaRocco, 2008; Shevlin et al., 2007).

De précédentes études ont aussi observé que l'exposition à des traumatismes infantiles était associée à un âge de début des troubles plus précoce (Álvarez et al., 2011), à une moins bonne qualité de vie (Lysaker & LaRocco, 2009), à un moins bon fonctionnement global (Amr, El-Wasify, Amin, & Roy, 2010; Gil et al., 2009; Lysaker & Salyers, 2007), à des tentatives de suicide plus nombreuses (Álvarez et al., 2011; Conus, Cotton, Schimmelmman, McGorry, & Lambert, 2010) et à un nombre élevé d'hospitalisations (Rosenberg et al., 2007).

La consommation de cannabis est aussi un facteur de risque bien connu pour la psychose (Drewe, Drewe, & Riecher-Rossler, 2004; Matheson, Shepherd, & Carr, 2014; Moore et al., 2007; van Os et al., 2010) et impacte sévèrement le cours de la maladie (Konings, Henquet, Maharajh, Hutchinson, & Van Os, 2008). Chez les personnes souffrant de schizophrénie qui ont consommé du cannabis pendant l'adolescence, on observe des hospitalisations plus fréquentes et plus longues (Manrique-Garcia et al., 2014; van Dijk, Koeter, Hijman, Kahn, & van den Brink, 2012). Une relation dose-réponse entre la consommation de cannabis et la sévérité des symptômes psychotiques a été trouvée (Moore et al., 2007). Deux méta-analyses ont montré des symptômes positifs plus sévères chez les usagers de cannabis (Large et al., 2014; Talamo et al., 2006). La consommation de cannabis est aussi associée à un moins bon fonctionnement global (Schimmelmman et al., 2012), tandis que les patients développant un premier épisode psychotique qui diminuent ou stoppent leur consommation de cannabis ont un fonctionnement global qui s'améliore (Faber et al., 2012; Stone et al., 2014). De plus, Large et al. (2011) ont noté dans leur méta-analyse une plus grande précocité des troubles psychotiques, notamment de la schizophrénie, chez les usagers de cannabis (Large et al., 2011). Une étude a trouvé une association linéaire entre l'âge

de début de la consommation de cannabis et l'âge de début des troubles psychotiques (Stefanis et al., 2013). Une relation entre consommation de cannabis et comportement suicidaire chez les personnes souffrant de trouble psychotique a été retrouvée dans la plupart de ces études. Cependant, les auteurs suggèrent que ce lien est médié par d'autres facteurs de risque, dont les traumatismes infantiles (Serafini et al., 2012).

A ce jour, la relation entre traumatismes infantiles et consommation de cannabis n'a été que très peu étudiée. Certaines études montrent que les enfants victimes d'événements de vie difficiles risquent davantage de consommer du cannabis (Fergusson, Boden, & Horwood, 2008; Hayatbakhsh et al., 2009; Oshri, Rogosch, Burnette, & Cicchetti, 2011; Rogosch et al., 2010), ce qui suggère une corrélation entre ces deux facteurs de risque environnementaux. D'autres études ont trouvé une interaction entre les traumatismes infantiles et l'usage du cannabis, où les traumatismes infantiles rendent les individus plus sensibles aux effets psychotomimétiques du cannabis (Houston, Murphy, Adamson, Stringer, & Shevlin, 2007; Houston, Murphy, Shevlin, & Adamson, 2011; Morgan et al., 2014; Murphy, Shevlin, Adamson, & Houston, 2013; Shevlin, Murphy, Houston, & Adamson, 2009). Enfin, plusieurs études indiquent que les traumatismes infantiles et l'usage de cannabis à l'adolescence augmentent de manière additive le risque de psychose (Harley et al., 2010; Konings et al., 2012; Morgan et al., 2014).

Dans cette étude, afin de démêler les liens de la relation complexe entre traumatismes infantiles et consommation de cannabis dans la schizophrénie, nous avons examiné : (1) les effets principaux de ces deux facteurs de risque environnementaux sur l'expression clinique de la maladie en utilisant un large ensemble de variables et (2) si et comment les traumatismes infantiles et le cannabis interagissent pour influencer le cours de la maladie.

2. Méthodes

2.1. Population

Des patients qui répondaient aux critères DSM-IV-TR (American Psychiatric Association, 2000) de la schizophrénie ou du trouble schizoaffectif ont été recrutés via le réseau FACE-SZ (Fondamental Advanced Centre of Expertise – Schizophrenia). FACE-SZ est un réseau national multicentrique de dix Centres Experts Schizophrénie de la fondation FondaMental répartis sur le territoire français (Schürhoff et al., 2015). Il offre une évaluation détaillée à des patients orientés par leur médecin généraliste ou leur psychiatre traitant et propose des interventions thérapeutiques. Une application web, e-schizo©, est utilisée pour enregistrer les données dans un dossier médical informatisé commun au réseau. Les données anonymisées sont encodées dans une base de donnée partagée entre les différents centres

experts à des fins de recherche. Le protocole d'évaluation a été approuvé par le Comité d'Ethique (CPP Île-de-France, 18 janvier 2010). Celui-ci a demandé que chaque patient reçoive une lettre d'information, en sorte que le recueil du consentement des patients était une condition préalable aux analyses des données cliniques. L'accès aux bases de données est réglementé et nous avons reçu l'approbation de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) pour avoir accès aux données (DR-2011-069).

2.2. Recueil des données

Nous avons employé une évaluation clinique standardisée avec un entretien structuré permettant de poser un diagnostic DSM-IV-TR de schizophrénie ou de trouble schizoaffectif ainsi que de troubles psychiatriques comorbides, notamment les addictions au cannabis et à l'alcool. Les données sociodémographiques (âge, niveau d'éducation, statut marital), l'âge de début de la schizophrénie ou du trouble schizoaffectif, l'âge à la première hospitalisation, le nombre total et la durée totale d'hospitalisations, ont été recueillis avec le *Structured Clinical Interview for DSM Disorders – I* (SCID-I). Nous avons évalué les symptômes psychotiques actuels avec la *Positive and Negative Symptoms Scale* (PANSS), le risque suicidaire avec la *Columbia-Suicide Severity Rating Scale* (C-SSRS), le fonctionnement global avec l'Echelle Globale de Fonctionnement (EGF), l'adhésion au traitement avec la *Medication Adherence Rating Scale* (MARS) et la qualité de vie avec un questionnaire de qualité de vie abrégé (S-QoL-18). Pour la suite de cet article, ces trois dernières variables seront nommées les variables psychosociales. Toutes ces variables ont été décrites ailleurs (Schürhoff et al., 2015).

2.3. Facteurs environnementaux

Nous avons évalué les traumatismes infantiles avec la version française du *Childhood Trauma Questionnaire* (CTQ), un questionnaire de 25 items. Les items sont tous évalués sur une échelle de Likert en 5 points (1 : Jamais, 5 : Très souvent). Le CTQ donne six scores différents : le score total et cinq sous-scores (les abus physiques, sexuels, émotionnels et les négligences physiques et émotionnelles). Le score total correspond à la somme de tous les items. Des scores seuils permettent de déterminer la présence de chacun des abus et négligences (Paquette, Laporte, Bigras, & Zoccolillo, 2004).

Les troubles liés à l'usage de cannabis (abus et dépendance) ont été évalués avec le SCID-I. Nous avons aussi recueilli des informations sur l'âge de début et la durée totale de consommation problématique de cannabis.

2.4. Analyses statistiques

Les données ont été analysées avec SAS (version 9.4) et R (version 3.1.3) (R Core Team, 2015).

Nous avons mené trois vagues d'analyses de régressions multiples afin de tester les effets principaux et d'interaction entre les deux facteurs de risque sur le cours de la maladie, les caractéristiques cliniques et psychosociales. Dans les premiers modèles (modèles non-ajustés), nous avons testé les effets principaux des deux facteurs de risque (le cannabis était une variable dichotomisée) sur chacune des variables dépendantes, une à une.

Dans les deuxièmes modèles (modèles ajustés), nous avons ajouté les variables de confusion aux modèles non-ajustés. Les variables de confusion étaient le sexe et l'âge pour toutes les variables dépendantes sauf pour les variables « Âge de début des troubles » et « Âge à la première hospitalisation », qui n'ont été ajustées que sur le sexe.

Les effets d'une interaction entre traumatismes infantiles et cannabis ont été testés en ajoutant un terme d'interaction (i.e. traumatismes infantiles x cannabis) aux modèles ajustés, encore une fois pour chaque variable dépendante, une à une.

Enfin, nous avons examiné l'existence d'une corrélation entre traumatismes infantiles et cannabis en utilisant deux méthodes : les corrélations de Spearman d'une part et un χ^2 d'autre part. Cela nous a permis de comparer, parmi les sujets avec une histoire de traumatismes infantiles, la proportion de ceux qui présentent un trouble lié à l'usage de cannabis et la proportion de ceux qui n'en présentent pas. Etant donné le nombre d'analyses, nous avons choisi d'abaisser le seuil de significativité à $p < 0.01$.

3. Résultats

L'échantillon était constitué de 366 sujets (274 hommes; 74.86%) âgés de 15 ans à 84 ans ($m = 32.00$; $sd = 10.12$). Parmi ces sujets, 295 (80.60%) répondaient aux critères diagnostiques du DSM-IV-TR de la schizophrénie et 71 (19.40%) à ceux du trouble schizoaffectif. Les données sociodémographiques et cliniques détaillées sont présentées dans le Tableau 13.

3.1. Effets principaux

3.1.1. Traumatismes infantiles

Les scores CTQ Total étaient compris entre 25 et 77. Le score moyen était égal à 41.55 ($sd = 10.91$). Les cinq sous-scores moyens et les écarts-types sont présentés dans le Tableau 13. En utilisant les scores seuils de Paquette et al., nous avons trouvé que 30.49% des patients ont rapporté au moins un traumatisme infantile et 13.77% au moins deux. 33.78% des femmes et 33.00% des hommes ont rapporté

au moins un traumatisme infantile. Ces taux n'étaient pas significativement différents ($\chi^2 = 0.57$; $p = 0.449$).

Dans les modèles non-ajustés, les traumatismes infantiles ont prédit de façon significative le nombre d'hospitalisations, les scores PANSS Total, Positif, Excitation, Détresse émotionnelle, le score à l'EGF et le score au S-QoL-18. Toutes ces associations sont restées significatives après ajustement sur l'âge et le sexe. Les coefficients de régression (β) sont présentés dans le Tableau 14.

Tableau 13. Description sociodémographique et clinique de l'échantillon

Variables	Moyenne (SD) / n (%)
Caractéristiques démographiques	
Age	32.00 (10.12)
Sexe (masculin)	274 (74.86%)
Caractéristiques cliniques	
Diagnostic	
Schizophrénie	295 (80.60%)
Trouble schizoaffectif	71 (19.40%)
Cours de la maladie	
Age de début	21.57 (6.46)
Age à la première hospitalisation	23.65 (7.58)
Nombre d'hospitalisations	3.72 (4.17)
Durée totale d'hospitalisations (mois)	7.00 (8.7)
Symptomatologie	
PANSS total	71.26 (19.16)
PANSS positif	16.26 (6.65)
PANSS négatif	22.42 (8.33)
PANSS désorganisé	24.66 (8.28)
PANSS excitation	14.88 (4.87)
PANSS détresse émotionnelle	18.09 (6.08)
Nombre de tentatives de suicide par année de maladie	0.53 (1.54)
Caractéristiques psychosociales	
GAF	48.79 (12.57)
MARS	6.56 (2.25)
S-QoL-18	52.91 (18.84)
Traumatismes infantiles	
CTQ – Score total	41.55 (10.91)
CTQ – Abus physiques	6.58 (2.65)
CTQ – Abus émotionnels	9.41 (4.34)
CTQ – Abus sexuels	5.88 (2.29)
CTQ – Négligences physiques	7.78 (2.72)
CTQ – Négligences émotionnelles	11.88 (4.14)
Cannabis (vie entière)	
Pas de trouble lié à l'usage du cannabis	267 (72.95%)
Trouble lié à l'usage du cannabis	99 (27.05%)

Tableau 14. Coefficients de régression (β) des traumatismes infantiles et du cannabis prédisant le cours de la maladie, les caractéristiques cliniques et psychosociales

Variables	Modèles non-ajustés		Modèles ajustés		Modèles d'interaction
	Score CTQ (β)	Cannabis (β)	Score CTQ (β)	Cannabis (β)	CTQ x Cannabis (β)
Cours de la maladie					
Âge de début	-0.000	-2.684**	-0.001	-2.573**	0.038
Âge à la première hospitalisation	0.001	-2.810**	-0.000	-2.734*	-0.052
Nombre d'hospitalisations	0.070**	-0.079	0.058**	0.553	0.045
Durée totale d'hospitalisation	0.090	-0.195	0.072	0.926	0.227*
Caractéristiques cliniques					
PANSS total	0.312**	0.846	0.339**	-0.480	0.170
PANSS positif	0.093**	1.655	0.094**	1.526	0.023
PANSS négatif	0.057	-0.789	0.073	-1.404	0.087
PANSS désorganisé	0.090*	0.314	0.102	-0.428	0.024
PANSS excitation	0.081**	1.249*	0.086**	0.897	0.013
PANSS détresse émotionnelle	0.128***	-0.168	0.131***	-0.254	0.089
Nombre de TS par année de maladie	0.001	0.031	0.001	0.004	0.001
Caractéristiques psychosociales					
GAF	-0.248***	1.768	-0.260***	2.762	-0.078
MARS	-0.020	-1.014***	-0.022	-0.926**	0.027
S-QoL-18	-0.515***	0.645	-0.512***	0.649	-0.145

CTQ: Childhood Trauma Questionnaire; PANSS: Positive and Negative Syndrome Scale; TS: tentative de suicide; GAF : Global Assessment of Functioning ; MARS : Medication Adherence Rating Scale ; S-QoL-18 : Short Quality of Life – 18 items ; * : $p < .05$; ** : $p < .01$; *** : $p < .001$. Les résultats significatifs sont présentés en gras.

3.1.2. Troubles liés à l'usage du cannabis

Dans notre échantillon, chez 99 (27.05%) patients, on a diagnostiqué un trouble lié à l'usage du cannabis sur la vie entière. Cette variable a prédit de manière significative l'âge de début des troubles, l'âge à la première hospitalisation et le score à la MARS. A l'exception de l'âge à la première hospitalisation, ces associations sont restées significatives après l'ajustement sur les variables de confusion (voir Tableau 14).

3.2. Relations entre traumatismes infantiles et troubles liés à l'usage du cannabis

Aucune interaction significative n'a été trouvée entre les traumatismes infantiles et les troubles liés à l'usage du cannabis pour nos variables d'intérêt. Les traumatismes infantiles et le cannabis étaient corrélés après ajustement sur l'âge et le sexe ($\rho=0.165$; $p=0.004$). Cependant, les proportions de patients avec une histoire de traumatismes parmi les sujets, avec et sans trouble lié à l'usage du cannabis, n'étaient pas significativement différentes ($\chi^2 = 1.19$; $p=0.278$).

4. Discussion

Les principaux résultats de cette étude montrent que les traumatismes infantiles sont associés à des hospitalisations plus nombreuses, des manifestations cliniques plus sévères, sauf pour les symptômes négatifs, un moins bon fonctionnement global et une moins bonne qualité de vie perçue. L'usage problématique de cannabis est associé à un âge de début plus précoce et à une moins bonne adhésion au traitement. Dans notre échantillon, 30.49% des patients ont été confrontés à au moins un type de traumatisme infantile. Les études antérieures ont trouvé des taux de prévalence compris entre 47.5% et 82.0% (Álvarez et al., 2011; Larsson et al., 2013; Read et al., 2005). Ces études ont utilisé des seuils moins stricts que les nôtres. Cependant, nos résultats confirment la haute prévalence des traumatismes infantiles parmi les personnes qui souffrent de troubles psychotiques.

Le nombre élevé d'hospitalisations chez les patients qui ont vécu des traumatismes infantiles concorde avec de précédentes études selon lesquelles les traumatismes infantiles augmentent le risque de rechutes ou le nombre d'hospitalisations sur la vie entière (Carr, Martins, Stingel, Lemgruber, & Juruena, 2013; Rosenberg et al., 2007). Les traumatismes infantiles sont aussi associés à une détresse émotionnelle plus importante et des scores PANSS Total, Positif et Excitation plus élevés. Nos résultats sont aussi congruents avec d'autres publiés auparavant (Cohen et al., 2012; Holowka et al., 2003) et donnent des arguments supplémentaires que les traumatismes infantiles risquent d'entraîner des formes plus sévère de la schizophrénie, notamment pour ce qui est des symptômes psychotiques.

Le sous-score « Détresse émotionnelle » de la PANSS, composé d'items liés à la dépression et à l'anxiété, est aussi associés aux traumatismes infantiles. Certaines études ont montré que les sujets affectés d'une histoire de traumatismes infantiles ont des symptômes de dépression et d'anxiété plus sévères (Lysaker & Salyers, 2007; Sitko et al., 2014). Un possible lien entre traumatismes infantiles d'une part, et anxiété et dépression d'autre part serait que ces symptômes sont influencés par des pensées et des croyances relatives à des expériences difficiles vécues dans l'enfance (Luby, Gaffrey, Tillman, April, & Belden, 2014). De plus, la majorité des items du sous-score « Excitation » sont en lien avec l'inconfort interpersonnel, les difficultés à moduler ses émotions, et des attitudes hostiles. Des modalités d'attachement insécures pourraient être le dénominateur commun à ces items. Ces modalités d'attachement ont fréquemment été observées chez les patients ayant vécu des traumatismes infantiles, et des auteurs ont émis l'hypothèse que celles-ci pourraient être des médiateurs entre traumatismes infantiles et troubles psychotiques (Liotti & Gumley, 2008).

Nous n'avons pas observé d'association significative entre les traumatismes infantiles et les symptômes négatifs, bien que d'autres avant nous aient proposé l'idée que des expériences stressantes intenses et précoces pouvaient entraîner un élagage neuronal et synaptique et par là même augmenter la propension à présenter des symptômes négatifs (Limosin, 2014). Plusieurs raisons peuvent expliquer cela. D'abord,

les études précédentes ont été menées auprès d'échantillons cliniquement hétérogènes ; ainsi les proportions de patients développant un premier épisode psychotique et de patients chroniques inclus dans les études peuvent avoir un impact sur la fréquence et l'intensité des symptômes négatifs (Wang et al., 2013). Ensuite, les critères de sélection de notre échantillon impliquent un processus proactif de la part des patients, ce qui peut mener à un biais de sélection, avec des patients moins affectés de symptômes négatifs. Contrairement à des résultats précédents, nous n'avons pas observé d'association entre des expériences traumatiques précoces et des comportements suicidaires d'une part, et entre le mésusage de cannabis et ces mêmes comportements d'autre part. En ce qui concerne les liens entre la consommation de cannabis et les comportements suicidaires, les résultats disponibles sont mitigés, ce qui a mené les auteurs à émettre l'hypothèse que les effets liés au cannabis sont médiés par d'autres facteurs de risque (Serafini et al., 2012). L'absence d'association entre les scores CTQ et le nombre de tentatives de suicide par année de maladie est plus surprenant. Alors que nous nous sommes intéressés à l'évolution clinique de la maladie, d'autres études ont évalué le nombre de tentatives de suicide sur la vie entière (Álvarez et al., 2011; Conus et al., 2010). Le décalage entre les précédents résultats et les nôtres pourrait indiquer un changement dans les comportements suicidaires après le début de la maladie. Des études de suivis longitudinaux pourraient faire la lumière sur cette question.

Les patients qui ont été confrontés à des traumatismes infantiles avaient un moins bon fonctionnement global et une moins bonne qualité de vie perçue que ceux qui ne l'ont pas été, ce qui est cohérent avec la littérature (Lysaker & LaRocco, 2009). Certains auteurs suggèrent que la qualité de vie corrèle positivement avec la sévérité des symptômes psychiatriques (Barnes, Murphy, Fowler, & Rempfer, 2012). Nos résultats suggèrent que les traumatismes infantiles augmentent la sévérité des symptômes psychotiques, il est donc possible que la relation entre traumatismes infantiles et qualité de vie soit médiée par la sévérité de ces symptômes.

A ce jour, il n'y a pas de médiateurs clairs entre les traumatismes infantiles et la schizophrénie. Les modèles cognitifs ont proposé que la survenue de troubles psychotiques fait intervenir des croyances négatives sur soi et sur les autres ainsi que des biais cognitifs menant à des erreurs d'interprétation d'événements de la vie quotidienne, et à des symptômes psychotiques (Bentall, Corcoran, Howard, Blackwood, & Kinderman, 2001; Freeman, Garety, Kuipers, Fowler, & Bebbington, 2002). Un modèle neuro-développemental a proposé qu'une hyperactivité et une dysrégulation de l'axe hypothalamus-hypophyse-surrénales peuvent expliquer au moins en partie les anomalies dopaminergiques, considérées comme centrales dans l'étiologie des troubles psychotiques (Read et al., 2001). Enfin, les négligences et les abus perpétrés au cours de l'enfance et de l'adolescence perturbent le développement cérébral ainsi que les liens d'attachement qui impactent à leur tour les capacités de régulation émotionnelle et les représentations de soi, des autres et du monde (Bowlby, 1973; Schore, 2001). Dans des circonstances de stress intense et/ou répété, les expériences traumatiques précoces peuvent renforcer la vulnérabilité

aux troubles psychotiques (Gumley, Taylor, Schwannauer, & MacBeth, 2014; Read & Gumley, 2008). Ces différents mécanismes ne sont probablement pas exclusifs entre eux et méritent des investigations plus poussées.

Nos résultats indiquent que les troubles liés à l'usage de cannabis sont associés à un début des troubles psychotiques plus précoce, un résultat corroboré par plusieurs méta-analyses (Large et al., 2011; Myles, Newall, Nielssen, & Large, 2012). L'explication la plus commune est que le cannabis vient révéler une vulnérabilité préexistante à la schizophrénie, qu'elle soit génétique et/ou psychologique.

Contrairement aux autres études, nous n'avons pas trouvé d'association significative entre la sévérité des symptômes psychotiques positifs et la consommation de cannabis. Dans leur méta-analyse, Large et al. (2014) indiquent que les premières études sur le sujet montraient quasi unanimement une association positive entre cannabis et symptômes positifs. Cependant, ils soulignent aussi que les données plus récentes sont plus nuancées, suggérant une hétérogénéité méthodologique entre les études. Dans notre étude, le SCID-I a permis d'évaluer la présence sur la vie entière de trouble lié à la consommation de cannabis, tandis que la PANSS évaluait la symptomatologie psychotique actuelle. Cela pourrait expliquer au moins partiellement le décalage entre nos résultats et ceux de la littérature. La plupart des études ayant exploré la relation entre cannabis et symptômes positifs n'ont pas pris en compte les effets de traumatismes infantiles qui pourraient agir comme une variable de confusion entre la consommation problématique de cannabis et les symptômes positifs. Par ailleurs, seuls 73 (73.74%) des participants ayant reçu au cours de leur vie un diagnostic de trouble lié à la consommation de cannabis poursuivaient leur consommation au moment du recueil de données. Ces statuts (i.e. consommateur actuel vs. ancien consommateur) n'ont pas la même pertinence en ce qui concerne la symptomatologie psychotique et il est important de les distinguer (Yucel et al., 2012).

Nous avons trouvé une association négative entre l'usage problématique du cannabis et l'adhésion au traitement, qui sont deux facteurs de risque pour une rechute dans la schizophrénie (Barbeito et al., 2013; Coldham, Addington, & Addington, 2002). La nature de la relation entre la consommation de cannabis et l'adhésion au traitement n'est pas claire. Bien que d'autres facteurs aient été identifiés, la consommation de cannabis est au moins partiellement impliquée dans la faible adhésion au traitement chez les patients qui souffrent de schizophrénie (Miller et al., 2009), ce que nos résultats semblent indiquer.

Contrairement aux études précédentes sur les interactions entre consommation de cannabis et traumatismes infantiles (Houston et al., 2007; Konings et al., 2012; Murphy et al., 2013; Shevlin et al., 2009), nous n'avons pas trouvé d'interaction entre ces deux facteurs de risque d'abord sur le cours de la maladie, ensuite sur la présentation clinique et enfin sur les répercussions psychosociales. Une possible raison en est que la plupart de ces études se sont intéressées au risque de développer un trouble

psychotique ou la schizophrénie alors que notre étude s'est focalisée sur l'expression phénotypique de la maladie. Nous avons analysé plusieurs dimensions de symptômes afin de présenter une description plus fine de la relation entre traumatismes infantiles et trouble lié à la consommation de cannabis d'une part et les caractéristiques de l'expression de la schizophrénie d'autre part. De plus, nous avons choisi d'appréhender les traumatismes infantiles comme une variable quantitative, ce qui n'avait pas été fait dans les études antérieures.

Enfin, nous avons observé une corrélation significative entre les traumatismes infantiles et les troubles liés à l'usage du cannabis. Dans une étude longitudinale, Fergusson et al. (2008) ont trouvé que les traumatismes infantiles prédisent la consommation problématique de cannabis chez les 16-25 ans. Les processus sous-tendant cette relation doivent encore être identifiés. Certains auteurs suggèrent que l'usage de cannabis pourrait être une stratégie pour réduire les effets délétères des traumatismes infantiles tels que la dysphorie ou les affects négatifs (Kolliakou et al., 2015; Kolliakou, Joseph, Ismail, Atakan, & Murray, 2011).

4.1. Limites

Nous avons défini les consommateurs de cannabis selon qu'ils ont eu dans leur vie un diagnostic d'abus de ce produit ou de dépendance au cannabis et non sur leur niveau de consommation. Nous avons fait ce choix à cause de la nature rétrospective de notre étude. En effet, les auto-évaluations de la consommation de cannabis (e.g. indication de la consommation quotidienne) sont sujettes à des biais mnésiques et de désirabilité sociale. Afin d'améliorer la fiabilité de nos données, nous avons utilisé des outils structurés et standardisés. Notre définition du consommateur de cannabis ne nous a pas permis d'établir une distinction entre les consommateurs ni abusifs ni dépendants et les non-consommateurs. Une autre limite est l'absence de données sur la consommation actuelle de cannabis, même s'il n'y a pas de preuve d'un lien entre consommation actuelle et symptomatologies positive et négative (Barrowclough, Gregg, Lobban, Bucci, & Emsley, 2015). Cette information nous aurait aidés à évaluer plus précisément les effets du cannabis sur le cours, l'intensité et les répercussions psychosociales de la schizophrénie (Large et al., 2014).

A cause du *design* transversal de notre étude, nous ne pouvons pas tirer de conclusions sur des liens de causalité entre les traumatismes infantiles, le cannabis et nos variables cliniques. Nous avons aussi manqué d'informations précises sur les âges auxquels les participants ont été exposés aux traumatismes infantiles ainsi que sur l'âge de début de la consommation de cannabis. Bien que dans la majorité des cas, l'exposition aux traumatismes infantiles ait précédé la consommation de cannabis, nous avons besoin d'étudier plus en détails le sens de l'association entre ces deux facteurs.

Même si les caractéristiques cliniques de notre échantillon et la prévalence des traumatismes infantiles et d'abus ou de dépendance au cannabis sont similaires à celles trouvées dans la littérature, nous ne pouvons pas exclure que notre échantillon n'est pas complètement représentatif de la population des personnes souffrant de schizophrénie. Notre étude s'est intéressée aux traumatismes infantiles et troubles liés à la consommation de cannabis en tant que facteurs modificateurs et non comme facteurs de risque pour la schizophrénie. Nous n'avons pas pu estimer les effets principaux et/ou d'interaction des deux facteurs sur le risque de développer un trouble psychotique. Enfin, notre étude s'est limitée aux conséquences cliniques et psychosociales. Il aurait été intéressant d'explorer d'autres variables telles que la neurocognition, le stigma ou encore les liens avec les traitements psychosociaux.

4.2. Perspectives

Notre étude souligne les impacts des traumatismes infantiles et des troubles liés à la consommation de cannabis sur la présentation clinique, le cours de la maladie et les répercussions psychosociales de la schizophrénie. Nos résultats indiquent la présence d'une corrélation entre ces deux facteurs de risque.

Un des enjeux pour les études à venir sera de trouver une définition consensuelle des traumatismes infantiles. Dans la plupart des études, les traumatismes infantiles sont restreints aux abus physiques et sexuels tandis qu'une attention limitée est portée aux abus émotionnels. Ces derniers sont pourtant fréquents et ont des effets délétères chez les enfants qui plus tard développeront un trouble psychotique (Ackner et al., 2013; Varese, Smeets, et al., 2012). Nous avons également besoin d'études plus approfondies pour trouver une définition appropriée des consommateurs de cannabis, pour ce qui concerne l'étude de la schizophrénie, et pour évaluer la pertinence de facteurs tels que la consommation, soit sur la vie entière, soit actuelle, et tels que la durée et la quantité totales, ou encore l'âge de début. Enfin, nous aurons besoin d'autres recherches qui prendront en compte un large ensemble de facteurs de risque génétiques et/ou environnementaux ainsi que leurs interactions pour mieux comprendre l'étiopathogénie de la schizophrénie.

Nos résultats soulignent enfin la nécessité pour les cliniciens d'évaluer de manière systématique les antécédents de traumatismes chez les personnes qui souffrent de troubles psychotiques, et d'envisager des thérapies focalisées sur les traumatismes pour ces patients (Callcott, Standart, & Turkington, 2004) et pour les personnes à risque de transition psychotique.

IV. Synthèse des apports des données de nos recherches cliniques (Etudes 4 et 5)

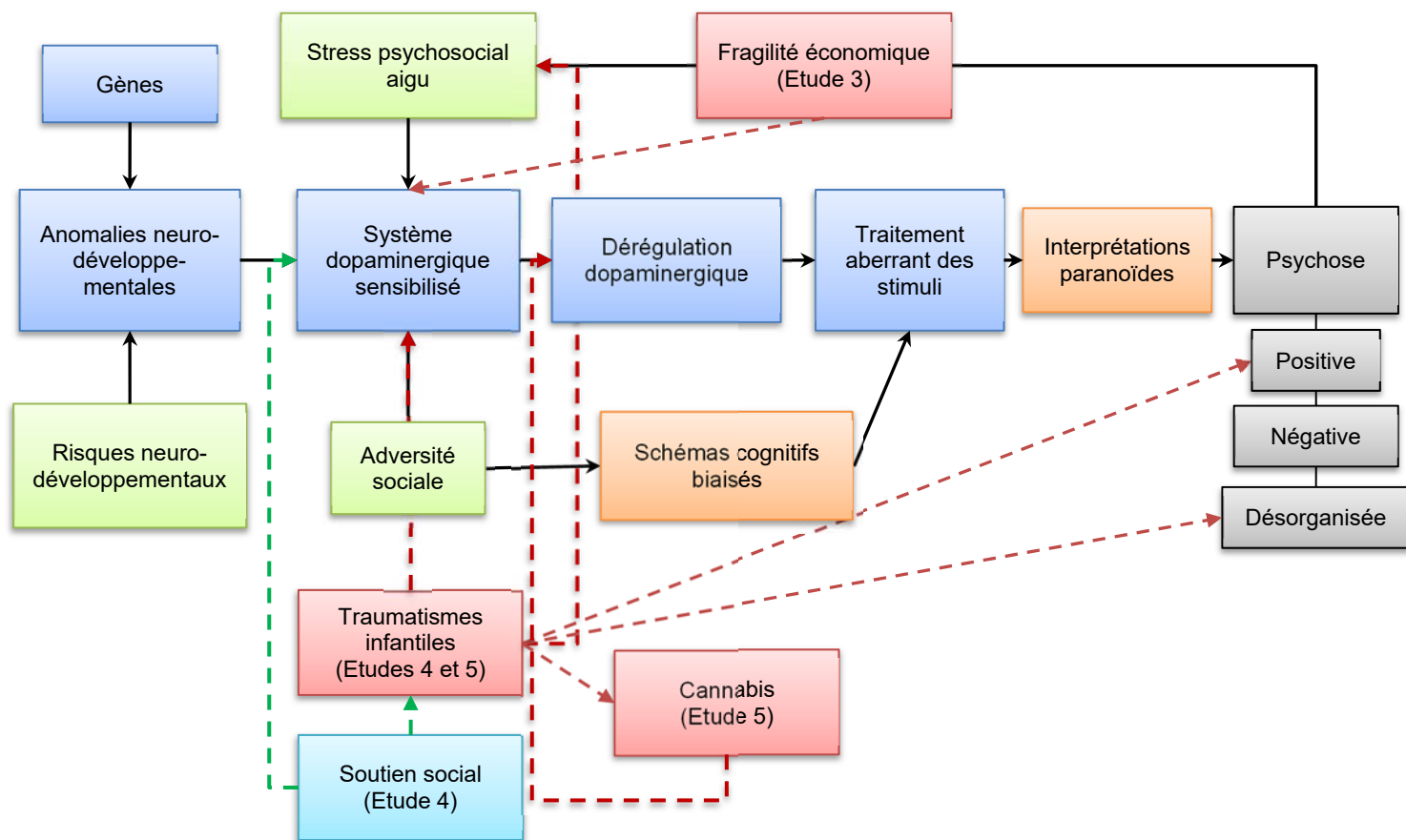
Au cours de cette troisième partie, nous nous sommes consacrés aux effets de l'exposition à un facteur de risque environnemental, les traumatismes infantiles, d'une part sur le risque de développer un trouble psychotique (Etude n°4), et d'autre part sur le cours et la présentation clinique de ces troubles (Etude n°5).

Nos résultats de l'Etude n°4 indiquent que seuls certains types d'expériences traumatiques (e.g. abus physiques/sexuels, séparation d'avec l'un ou les deux parents) et seules certaines caractéristiques de ces expériences (e.g. séparation de la mère avant l'âge de 5 ans) sont associés à un risque accru de développer un trouble psychotique. Ces types et aspects apparaissent donc comme des facteurs de risque pour les troubles psychotiques. La présence de soutien social, quant à elle, est apparue comme un facteur de protection important.

Les résultats de l'Etude n°5 nous ont indiqué, quant à eux, les effets délétères des expériences infantiles traumatiques sur le cours des troubles psychotiques, leur présentation clinique, et le fonctionnement psychosocial. Ces expériences étaient associées à un plus grand nombre d'hospitalisations, à une présentation clinique plus sévère, notamment pour ce qui concerne les symptômes positifs, l'excitation, et la détresse émotionnelle. Elles étaient aussi associées à un moins bon fonctionnement global et une moins bonne qualité de vie subjective. Le cannabis était, quant à lui, uniquement associé à un début des troubles plus précoce et une moins bonne adhésion au traitement. Une synthèse et une discussion plus détaillées de l'Etude n°5 sont présentées à partir de la page 174.

Nous proposons une intégration des résultats de ces deux études au modèle socio-développemental-cognitif (voir Figure 14).

Figure 14. Modèle socio-développemental-cognitif intégrant les effets spécifiques des traumatismes infantiles



Les flèches en pointillés représentent les liens mis en avant par nos résultats (flèches rouges : facteur de risque ; flèches vertes : facteur de protection)

Comme nous l'avons déjà présenté auparavant, les traumatismes infantiles sont associés à un risque accru de développer un trouble psychotique, probablement par le biais de la sensibilisation du système dopaminergique, tandis que la présence de soutien social apparaît comme un facteur de protection.

Les nouvelles associations dans cette Figure par rapport à la précédente se situent à trois niveaux. Le premier concerne les liens entre les traumatismes infantiles et les dimensions de symptômes positive et désorganisée (qui se rapproche du score « Excitation » de la PANSS). Le deuxième porte sur la corrélation que nous avons trouvée entre les traumatismes infantiles et les troubles liés à l'usage de cannabis. Enfin, le troisième changement est en lien avec nos résultats ayant indiqué que la présence d'un trouble lié à l'usage de cannabis est associée à une moins bonne adhésion au traitement, un facteur de risque important de rechute (Barbeito et al., 2013; Coldham et al., 2002). De plus, la consommation importante de cannabis, en interaction avec des facteurs de risque génétiques, augmente le risque de développer des troubles psychotiques (Di Forti et al., 2012; van Winkel, 2011) et altère le système dopaminergique (Howes & Kapur, 2009). Nous avons donc fait apparaître cette altération.

Dans les discussions des Etudes 4 et 5, nous avons proposé plusieurs hypothèses à propos de processus psychologiques pouvant expliquer les liens entre l'exposition à des expériences infantiles traumatiques. Nous avons évoqué d'une part l'hypothèse du développement d'un attachement insécure et d'autre part celle de la dissociation traumatique. Dans la partie qui va suivre, nous explorerons plus avant cette dernière hypothèse.

Quatrième partie

Apports de la théorie de la dissociation
structurelle de la personnalité dans la
compréhension de l'étiopathogénie des
troubles psychotiques

I. Présentation et objectifs

Après les démarches théoriques, épidémiologiques, puis cliniques, nous nous engageons maintenant dans une approche théorique psychopathologique. L'objectif ici est de proposer des liens théoriques, issus du champ de la psychologie, entre le modèle socio-développemental-cognitif et les résultats de nos études précédentes (Etudes 1 à 5).

Bien que le modèle socio-développemental intègre certains aspects du modèle cognitif des troubles psychotiques, nous avons soulevé certaines de leurs limites. La principale d'entre elles tient au fait que ces deux modèles expliquent principalement la survenue et le maintien des symptômes psychotiques positifs.

Pour pallier à ces limites et répondre à notre objectif, nous avons choisi de faire appel à une théorie développée initialement dans le champ du psychotraumatisme : la théorie de la dissociation structurelle de la personnalité (van der Hart, Nijenhuis, & Steele, 2010).

Nous avons fait ce choix sur la base de plusieurs arguments. Tout d'abord, et comme nous l'avons déjà évoqué plus haut, de nombreuses personnes affectées d'un trouble psychotique ont été exposées à des traumatismes infantiles (Bonoldi et al., 2013). Il est alors probable que des processus impliqués dans la survenue de troubles d'origine traumatique (e.g. trouble de stress post-traumatique, trouble dissociatif de l'identité) le soient aussi chez des personnes victimes de traumatismes infantiles qui ont développé un trouble psychotique plus tard dans leur vie. Si des éléments de preuve venaient étayer cette hypothèse, nous pourrions affiner le modèle socio-développemental-cognitif de survenue et de maintien des troubles psychotiques. Nous émettons donc l'hypothèse de l'implication de processus dissociatifs comme processus médiateurs entre exposition à des expériences traumatiques et survenue et maintien de troubles psychotiques.

La théorie de la dissociation structurelle de la personnalité présente des points communs avec le modèle de la sensibilisation. Il propose l'idée que l'exposition répétée à des expériences traumatiques augmente le risque de survenue de processus dissociatifs, et abaisse le seuil de déclenchement de ces processus. Cette idée est présente en détail plus bas. Par ailleurs, elle propose des liens l'exposition à des expériences traumatiques et des altérations somatiques (e.g. perturbations endocriniennes, ou du système nerveux central).

Ce travail fait l'objet d'un article intitulé « Vers une psychologie janétienne des psychoses », soumis à la revue *European Journal of Trauma and Dissociation* (Baudin & Réveillère, 2018).

Pour cet article, de type revue de la littérature, nous avons participé aux recherches des documents (articles, chapitres de livre), à la sélection des sources pertinentes ainsi qu'à la rédaction.

II. Vers une psychologie janétienne des psychoses

II.1 Introduction

[« Ce patient est dissocié. » - Un.e collègue, à propos d'un patient ayant reçu un diagnostic de schizophrénie].

Presque tous les cliniciens ont entendu et/ou prononcé cette phrase au moins une fois à propos d'une personne ayant reçu un diagnostic de schizophrénie. Depuis que Bleuler a introduit le terme de schizophrénie, la notion de dissociation a été longtemps rattachée à cette maladie (Bleuler, 1911). Dans son ouvrage *Dementia Praecox* ou Groupe des schizophrénies, il propose la *Spaltung* comme symptôme fondamental, aussi appelé primaire, dont découlent les autres symptômes, dits symptômes secondaires :

« Il existe dans tous les cas une scission plus ou moins nette des fonctions psychiques : si la maladie est franche, la personnalité perd son unité ; c'est tantôt l'un et tantôt l'autre des complexes qui représente la personne : l'influence réciproque des divers complexes et aspirations est insuffisante ou tout à fait absente ; les complexes psychiques ne confluent plus, comme chez le sujet sain, en un conglomerat d'aspirations ayant une résultante homogène, mais un complexe domine temporairement la personnalité, tandis que d'autres groupes de représentations ou d'aspirations sont écartées par clivage et totalement ou partiellement inopérants. » (Bleuler, E. (1993). *Dementia Praecox* ou Groupe des Schizophrénies. Paris : EPEL, p.45)

Les symptômes primaires sont répartis en quatre catégories : les associations, l'affectivité, l'ambivalence et l'autisme (i.e. le repli autistique de la réalité). Ces quatre grandes catégories de symptômes sont classiquement retenues sous l'appellation des « 4A » et ont tous comme point commun une rupture de la fluidité ou de la continuité des idées et des représentations (trouble des associations et ambivalence), des émotions (affectivité), et du rapport à la réalité externe (autisme).

Près d'un siècle plus tard, le terme de dissociation est toujours largement utilisé dans les domaines de la psychiatrie et de la psychologie. Bien que non présente explicitement dans la classification du DSM-5 (American Psychiatric Association, 2013), la définition bleulérienne

de la dissociation est proche de celle de la désorganisation (du discours, des émotions ou du comportement).

Le terme de dissociation renvoie aussi à la dissociation d'origine traumatique, un processus biopsychologique de sauvegarde survenant pour faire face à un événement traumatique (van der Hart et al., 2010). Dans ce deuxième cas, la dissociation peut être à l'origine d'autres troubles, comme l'état de stress post-traumatique (ESPT) ou les troubles dissociatifs (e.g. amnésie dissociative, trouble dissociatif de l'identité ; TDI).

Nijenhuis (2015) propose la définition suivante de la dissociation traumatique (Nijenhuis, 2015) :

« La dissociation traumatique entraîne une division de la personnalité d'un individu, c'est-à-dire du système biopsychosocial et dynamique dans son ensemble, qui détermine les actions comportementales et mentales qui lui sont propres. Cette division de la personnalité constitue un point cardinal du trauma. Elle survient lorsque l'individu n'a plus la capacité d'intégrer, totalement ou en partie, des expériences difficiles, et elle permet à l'individu de s'adapter dans un tel contexte mais cette adaptation comporte des limites. La division implique deux ou plusieurs sous-systèmes insuffisamment intégrés, dynamiques, et excessivement stables. »

(Nijenhuis, E.R. (2015). The Trinity of Trauma – Volume II : The Concept and Facts of Dissociation in Trauma. Göttingen: Vandenhoeck & Ruprecht, p.348)

A première vue, le terme de dissociation sert de nos jours à désigner des processus mentaux bien distincts, qui s'inscrivent respectivement dans le champ des psychoses et dans le champ du psychotraumatisme. Cependant, certains auteurs ont émis l'hypothèse que les deux définitions présentent des points communs (Moskowitz & Heim, 2011; Read et al., 2001; Ross, 2014). Selon eux, au-delà de la scission entre pensées et affects ou de la rupture du déroulement des associations, certains processus dissociatifs, au sens de dissociation traumatique (sauf indication contraire, ce sens sera retenu par défaut dans la suite de l'article), pourraient correspondre aux descriptions faites il y a plus d'un siècle par Bleuler. De plus, ces auteurs apportent des éléments de preuve indiquant que les réflexions de Bleuler ont probablement été plus influencées par l'œuvre de Janet que par celle de Freud (Moskowitz & Heim, 2011; Ross, 2014) ; les modèles théoriques récents de la dissociation traumatique s'inspirent également plus particulièrement de l'œuvre janétienne.

Par ailleurs, un nombre croissant d'études apporte des éléments de preuves selon lesquels, parmi les personnes souffrant de troubles psychotiques, une importante proportion de celles-ci présente des antécédents d'exposition à des événements potentiellement traumatiques (e.g. abus physiques, sexuels ou émotionnels, négligences physiques ou émotionnelles – pour une méta-analyse, voir (Bonoldi et al., 2013). L'exposition à de tels événements est susceptible de faire émerger des processus dissociatifs, d'autant plus qu'ils interviennent plus tôt dans la vie de l'individu, qu'ils sont sévères en intensité, et répétés dans le temps (Schoore, 2001). Ces travaux invitent à considérer l'hypothèse selon laquelle les troubles psychotiques peuvent être, au moins en partie, sous-tendus par des processus dissociatifs, ces derniers étant consécutifs à une exposition à des événements aversifs (ou psychotraumatiques).

Dans notre article, de type revue de question, nous allons chercher à montrer qu'il existe toute une littérature établissant l'existence d'un lien entre l'exposition précoce à des expériences traumatiques et les troubles psychotiques survenant plus tard dans l'existence. Les processus dissociatifs auraient un rôle médiateur (ou seraient un état intermédiaire) entre événements de vie traumatisant et expériences psychotiques, bases de leur survenue et de leur maintien. Pour cela, nous souhaitons passer en revue les données disponibles sur les liens potentiels entre processus dissociatifs et manifestations psychotiques.

Nous passerons d'abord en revue les modèles étiopathogéniques actuels des troubles psychotiques. Ensuite, nous apporterons des éléments permettant une articulation cohérente des données issues du champ des psychotraumatismes, de la dissociation traumatique et de l'étiopathogénie des troubles psychotiques. Enfin, nous proposerons une lecture des symptômes aujourd'hui rattachés aux troubles psychotiques, éclairée par le modèle de la dissociation structurelle de la personnalité (van der Hart et al., 2010).

II.2 Stratégie de recherche

Nous avons mené deux vagues de recherches sur les bases de données PsycInfo et PubMed.

Dans un premier temps, nous avons recherché les modèles étiopathogéniques des psychoses. La plupart de ces modèles adoptent une approche principalement biologique et nous avons cherché des modèles intégrant aussi les facteurs de risque environnementaux. Pour cela, nous avons rentré dans PsycInfo et PubMed les termes de recherche suivants : ("Psychosis" OR "Schizophrenia") AND "Environment*" AND "Model".

Une deuxième vague de recherche nous a permis d'avoir accès à la littérature s'intéressant aux liens entre troubles psychotiques et processus dissociatifs. Nous avons indiqué les termes du thésaurus de PsycInfo suivants : ("Dissociative Disorders" OR "Dissociation" OR "Dissociative Identity Disorder" OR "Depersonalization/Derealization Disorder") AND ("Schizophreniform Disorder" OR "Schizophrenia" OR "Reactive Psychosis" OR "Acute Psychosis"). Nous avons aussi rentré les termes MeSH suivants dans la base de données PubMed : ("Dissociative Disorders"[Mesh]) AND ("Psychotic Disorders"[Mesh] OR "Schizophrenia Spectrum and Other Psychotic Disorders"[Mesh]).

Nous n'avons conservé que les articles et les ouvrages ou chapitres d'ouvrages rédigés en anglais ou en français. Nous avons effectué un premier tri des résultats des recherches en nous basant sur les titres. Ensuite, nous avons lu les résumés des références conservées lors du premier tri. Enfin, nous avons lu les références restantes dans leur intégralité.

Nous avons complété cette recherche bibliographique en consultant certains documents cités dans les références conservées après les différents tris.

II.3 Les modèles actuels de l'étiopathogénie des psychoses

II.3.1 Des modèles psychogènes et biologiques (monofactoriels) vers les modèles bio-psycho-sociaux (multifactoriels et interactionnels)

Les modèles étiopathogéniques des troubles psychotiques ont oscillé au fil du temps entre différentes hypothèses. Les premières étaient purement psychogènes. Les tenants de la théorie de la mère schizophrénogène proposaient que le sentiment de rejet éprouvé par l'enfant, ou les interactions précoces erratiques entre sa mère et lui, engendraient chez ce dernier d'intenses sentiments de méfiance et de rancœur qu'il étendait alors à l'ensemble de ses relations avec les autres (Fromm-Reichmann, 1948). La théorie de la double contrainte, quant à elle, proposait que des messages contradictoires (i.e. paradoxaux) mettaient les destinataires dans un état psychologique intenable. Pour se sortir de cette impasse communicationnelle, la réponse qui restait à la personne était l'adoption de comportements et de patterns communicationnels qui évoquaient les symptômes de la schizophrénie (Bateson, Jackson, Haley, & Weakland, 1956).

La deuxième vague de travaux est d'inspiration néo-kraepelinienne. Elle s'est appuyée sur l'idée qu'un nombre restreint de troubles psychiatriques existe et qu'ils ont une étiologie biologique que la recherche biomédicale peut identifier (Compton & Guze, 1995b). De

nombreux travaux dans le champ de la génétique ont ainsi été menés. Les études en génétique et en neuro-imagerie ont connu leur essor dans les années 1980 et la plupart des chercheurs ont délaissé les pistes psychologiques et sociales de l'étiopathogénie des troubles psychotiques. Dans ce paradigme, les troubles psychotiques sont compris comme un phénomène physiopathologique d'origine principalement génétique. Les facteurs de risque environnementaux étaient réduits à de simples déclencheurs d'un trouble qui allaient de toute manière se déclarer (Andreasen, 2000).

Les limites des travaux en génétique, et notamment la difficulté à identifier un groupe de gènes permettant d'expliquer, à lui seul, la survenue des troubles psychotiques, ont entraîné un regain d'intérêt pour les facteurs de risque environnementaux. Plusieurs observations ont amené un changement de paradigme sur l'étiopathogénie des troubles psychotiques et ont conduit à les considérer comme trouble neurodéveloppemental. Premièrement, des altérations structurelles et fonctionnelles cérébrales ont été constatées chez les personnes qui présentent un premier épisode psychotique. Deuxièmement, des retards développementaux légers dans les domaines moteurs, cognitifs, ou encore de la socialisation, étaient observés chez les enfants qui développeront plus tard un trouble psychotique. Enfin, une association entre des facteurs de risque natals et périnatals (e.g. faible poids à la naissance, infection virale de la mère pendant la grossesse) et la survenue d'une schizophrénie à l'âge adulte a été rapportée. A la lumière de ces éléments, Murray, O'Callaghan et Lewis (1992) ont proposé un modèle neurodéveloppemental de la schizophrénie, la considérant comme le résultat d'agressions du cerveau, précoces et observables, bien avant le début des troubles. Ces travaux postulent l'existence préalable d'une vulnérabilité d'origine génétique (Murray et al., 1992).

Cependant, jusqu'à la fin des années 1990, les principales études se sont limitées aux facteurs de risque génétiques et environnementaux en lien avec le développement cérébral. Le début des années 2000 a vu se développer le retour en grâce des facteurs de risque environnementaux (FRE), avec notamment l'éclosion des recherches auprès des migrants, des enfants victimes d'abus ou exposés à des événements de vie difficiles, ou sur les effets de la consommation de cannabis et le risque de développer des troubles psychotiques.

II.3.2 Des modèles bio-psycho-sociaux aux modèles socio-neuro-développementaux

De nos jours, aucun facteur de risque, nécessaire et suffisant, n'a été identifié pour expliquer la survenue d'un trouble psychotique. Les modèles actuels suggèrent que des interactions entre facteurs de risque génétiques entre eux (GxG), environnementaux entre eux (ExE) ou entre facteurs génétiques et environnementaux (GxE) permettent d'expliquer la survenue des troubles (European Network of National Networks studying Gene-Environment Interactions in Schizophrenia (EU-GEI), 2014). Les effets de ces facteurs sur le risque de développer un trouble psychotique varient en fonction du moment où ils interviennent dans la vie de l'individu, depuis sa conception jusqu'au moment du premier épisode psychotique (van Os et al., 2010).

Le modèle socio-développemental-cognitif (Howes & Murray, 2014; Murray et al., 2017) intègre les résultats des recherches des domaines (épi)génétique, épidémiologique, neurophysiologique et, dans une moindre mesure, psychologique afin de proposer un modèle étiopathogénique des troubles psychotiques. Dans ce modèle, la conjonction des facteurs de risque génétique et d'agressions périnatales amènent à une altération du neuro-développement (modèle neurodéveloppemental classique et GxE). Ce terrain de vulnérabilité, en interaction avec des adversités sociales (e.g. traumatismes infantiles, migration, consommation de cannabis, fragilité économique), favorise l'émergence de schémas cognitifs biaisés et sensibilise le système dopaminergique. Cela signifie que l'exposition répétée à des événements de vie douloureux, surtout si elle est précoce et intense, entraîne des modifications des réponses physiologiques (e.g. sensibilisation de l'axe corticotrope du stress), psychologiques (e.g. croyance que les autres sont mauvais et veulent nuire) et comportementales (e.g. fuite ou combat) face au stress. Au fur et à mesure des expositions environnementales, les réponses biopsychologiques vont croître en intensité, le retour au niveau basal sera de plus en plus compromis, le seuil de tolérance au stress sera de plus en plus abaissé (Collip et al., 2008; Lardinois, Lataster, Mengelers, Van Os, & Myin-Germeys, 2011; Lataster, Valmaggia, Lardinois, van Os, & Myin-Germeys, 2013; Reininghaus et al., 2016). La dérégulation du système dopaminergique notamment dans les structures limbiques est actuellement considérée comme la voie commune finale menant aux troubles psychotiques (Howes & Kapur, 2009; Murray et al., 2017).

En effet, la dérégulation de la transmission dopaminergique entraîne une *saillance aberrante*, c'est-à-dire une attention distordue et une interprétation inhabituelle posées sur les événements

internes (e.g. sensations corporelles, perceptions, émotions, cognitions) et externes (e.g. comportements des autres, événements) (Howes & Nour, 2016; Kapur, 2003). Les symptômes psychotiques positifs sont ainsi considérés comme résultat de la distorsion d'une perception ou d'un souvenir (i.e. une hallucination), ou comme tentative de mettre du sens à ces expériences aberrantes (i.e. une idée délirante).

II.3.3 Intégration du rôle des traumatismes infantiles dans la survenue des troubles psychotiques

Depuis le début des années 2000, la communauté scientifique a montré un intérêt croissant pour les effets de l'exposition précoce à des expériences traumatiques en tant que facteur de risque environnemental individuel des troubles psychotiques. Ce mouvement a commencé depuis la parution de publications rapportant un pourcentage élevé d'expositions à des expériences traumatiques parmi les personnes souffrant de schizophrénie ou d'autres troubles psychotiques. Par exemple, la méta-analyse de Bonoldi et al. (2013) indique que 26,3 % (95 % CI : 21,2 % - 32,2%) des patients souffrant d'un trouble psychotique rapportent avoir été victimes d'abus sexuels, 38,8 % (95 % CI : 36,2 % - 42,2%) d'abus physiques, tandis que 34,0 % (95 % CI : 29,7 % - 38,5%) rapportent avoir été victimes d'abus émotionnels (Bonoldi et al., 2013). D'autres études indiquent des taux d'exposition bien plus élevés. Parmi un échantillon de 305 patients souffrant d'un trouble psychotique affectif (i.e. trouble bipolaire de type I, de type II, non-autrement spécifié, épisode dépressif majeur avec caractéristiques psychotiques) et de troubles psychotiques non-affectifs (i.e. schizophrénie, trouble schizophréniforme, trouble schizoaffectif, trouble délirant, trouble psychotique bref, trouble psychotique non-autrement spécifié), 85% des participants avaient été exposés à au moins un type d'expérience traumatique (abus sexuels, physiques, émotionnels et les négligences physiques et émotionnelles) (Larsson et al., 2013).

Depuis, ces résultats ont été répliqués. Une méta-analyse a montré que les études sur le sujet rapportent, de manière quasi-systématique, une élévation significative du risque de développer un trouble psychotique chez les personnes qui ont été confrontées à des expériences traumatiques durant leur enfance ou leur adolescence (Varese, Smeets, et al., 2012). Cette méta-analyse a porté sur 41 articles dont 8 se basent sur des données recueillies de manière prospective auprès de cohortes nationales (Allemagne, Australie, Finlande, Pays-Bas, Royaume-Uni). Les auteurs ont trouvé une élévation significative du risque de développer un trouble psychotique chez les personnes confrontées à des abus physiques, sexuels, et/ou

émotionnels, des négligences physiques et/ou émotionnelles et/ou à une intimidation par les pairs (odd-ratio (OR) global = 2,78 [95 % CI: 2,34-3,31]).

Dans la même lignée que les travaux vus précédemment sur le processus de sensibilisation (i.e. processus par lequel les réponses physiologiques et psychologiques au stress s'amplifient tandis que le seuil d'activation des réponses au stress baisse) quelques études se sont intéressées aux effets des traumatismes cumulés. Lorsque les personnes sont exposées à deux ou plusieurs types d'abus ou de négligences différents, quel est le risque de développer un trouble psychotique ? Les auteurs ont trouvé des OR compris entre 1,62 (95 % CI 0,69-3,75) pour l'exposition à un seul type de trauma et un OR de 192,97 (95 % CI 50,58-736,18) pour l'exposition à cinq types de traumatismes (Shevlin et al., 2007). Il est intéressant de noter que les OR deviennent significatifs à partir d'une exposition à deux types de traumatismes, ce qui suggère un « seuil » au-delà duquel le risque de développer un trouble psychotique est significativement accru. De plus, une relation dose-réponse a été observée entre le nombre de types de traumatismes et la survenue de symptômes psychotiques (Longden et al., 2015; Muenzenmaier et al., 2015).

II.3.4 Convergence entre les modèles du champ du psychotraumatisme et ceux du champ socio-neuro-développemental des psychoses

Certains auteurs ont exploré des liens de spécificité entre types de traumatismes et symptômes psychotiques (Ajnakina et al., 2016; Bentall & Fernyhough, 2008; Bentall et al., 2014). Ces études ont suscité une recherche des processus psychologiques pouvant expliquer ces associations. Plusieurs modèles ont été proposés.

II.3.4.1 Le modèle cognitif

Le premier modèle qui propose une modélisation des processus psychologiques impliqués dans la survenue de symptômes psychotiques positifs est un modèle cognitif (Freeman et al., 2002; Garety et al., 2013, 2001). Le modèle adopte une approche transdiagnostique. L'intérêt est centré plus sur le symptôme et les processus favorisant son émergence que sur une catégorie diagnostique particulière (Freeman & Garety, 2014).

Ce modèle propose l'implication de plusieurs processus psychologiques, physiologiques (e.g. la dysrégulation dopaminergique) et environnementaux (e.g. exposition à un environnement fortement urbanisé ou à des événements de vie douloureux), qui participent à la survenue des troubles psychotiques.

Parmi ces processus, nous retrouvons les schémas acquis au cours du développement. Il s'agit de schémas cognitifs sur soi (e.g. « Je suis vulnérable ») et sur les autres (e.g. « Les autres sont malveillants »), associés à des événements de vie ; ces schémas pouvant être renforcés tout au long de la vie (Fowler et al., 2006; Smith et al., 2006). D'autres facteurs psychologiques, notamment cognitifs et émotionnels, ont été identifiés comme impliqués dans l'émergence des troubles psychotiques. Plusieurs biais cognitifs peuvent venir participer à la formation d'idées délirantes. Le biais de « saut aux conclusions » consiste à tirer des conclusions à partir d'un nombre limité d'informations (Freeman & Garety, 2014). Ce biais est, selon les auteurs, impliqué dans la formation d'idées délirantes (Dudley et al., 2016). Le biais de confirmation, la difficulté à considérer les explications alternatives, et enfin l'évitement sont, quant à eux, impliqués dans le maintien des idées délirantes car ils empêchent la mise à l'épreuve des croyances délirantes et de ce fait les font perdurer. Comme nous pouvons le constater, ces modèles cognitifs ont des points communs avec le modèle socio-développemental-cognitif de Howes et Murray (2014) et celui de la sensibilisation (Collip et al., 2008). Les premiers sont actuellement intégrés aux seconds.

Les tenants du modèle de Garety et al (2013) ont également montré les liens entre l'état de stress post-traumatique (ESPT) et certains symptômes psychotiques positifs (Freeman et al., 2013; Freeman & Garety, 2014; Morrison, 2001). Une étude explorant des associations spécifiques entre types de traumatismes et symptômes psychotiques positifs a mis en lumière l'implication de plusieurs processus observés dans l'état de stress post-traumatique (Hardy et al., 2016). Les résultats indiquaient des associations significatives entre abus sexuels infantiles et hallucinations auditives. Cette relation était médiée par l'évitement, l'anesthésie et l'hyperactivation post-traumatiques. D'autre part, les abus émotionnels infantiles étaient associés aux idées délirantes de référence et de persécution.

Cependant, les relations entre symptômes de l'ESPT et psychotiques sont encore peu clairs. Certains auteurs ont apporté des éléments indiquant qu'un premier épisode psychotique peut être traumatique et peut donc augmenter le risque de développer un ESPT (Bendall, Alvarez-Jimenez, Hulbert, McGorry, & Jackson, 2012) ou d'exacerbation des symptômes (Morrison, Frame, & Larkin, 2003).

II.3.4.2 Le Traumagenic Neurodevelopmental Model (TNM)

Le TNM (Read et al., 2014, 2001) se base sur l'observation de similarités aux niveaux neuro-anatomique et fonctionnel chez les enfants victimes d'abus et de négligences et chez les adultes

qui souffrent de schizophrénie. Les auteurs postulent que les anomalies neurologiques et biochimiques observées chez les personnes qui souffrent de schizophrénie, et qui jusque-là étaient rattachées à une étiologie génétique ou à des facteurs environnementaux perturbant le développement cérébral, seraient en fait des séquelles d'expériences traumatiques survenues durant l'enfance. Leurs effets persistent jusqu'à l'âge adulte. Ce modèle vient donc à l'encontre des modèles vulnérabilité-stress classiques. La vulnérabilité n'est plus considérée comme étant d'origine génétique, mais acquise à la suite d'expositions, précoces et répétées, à des événements hautement stressants ; abus physiques ou sexuels chez des individus dont le système nerveux est encore en période de maturation.

Parmi ces anomalies, Read et al. (2001 ; 2014) recensent une hyperactivité de l'axe hypothalamique-hypophysaire-surrénalien (*hypothalamo-pituitary-adrenal* ; HPA), des anomalies au niveau des systèmes de neurotransmission (i.e. dopaminergique, sérotoninergique, noradrénergique), et des changements neuro-anatomiques (i.e. lésions hippocampiques, atrophie cérébrale, élargissement ventriculaire, et inversion de l'asymétrie cérébrale). La présence de cortisol en grande quantité et/ou sur une période prolongée dans le système nerveux central entraîne la mort des neurones, ce qui peut expliquer les modifications anatomiques observées.

Des dérégulations de l'axe HPA et des perturbations du niveau de cortisol ont aussi été retrouvées chez des patients souffrant de troubles psychotiques et ayant été exposés à des expériences traumatiques (Braehler et al., 2005; Faravelli et al., 2017). Faravelli et al. (2017) trouvent une association entre élévation du niveau de cortisol et sévérité des symptômes psychotiques positifs. Ces résultats sont cohérents avec le modèle de la sensibilisation (Collip et al., 2008; Reininghaus et al., 2016).

Les auteurs du TNM ont proposé l'idée que la survenue des symptômes psychotiques est médiée par deux types de réponses au stress. Le premier est l'hyper-activation (réponse de type *fight* ou *flight*), en lien avec la sensibilisation du système nerveux ; il entraîne la production de symptômes positifs tandis que le second est le « continuum dissociatif » (réponse de type *freeze* ou *feign death*). Ce dernier serait responsable de la production de symptômes négatifs.

II.3.4.3 Vers des modèles intégratifs des traumatismes infantiles, processus dissociatifs et troubles psychotiques

Les travaux de Read (2001) d'une part et ceux sur la haute comorbidité entre troubles psychotiques et ESPT d'autre part (Mueser et al., 2004; Mueser, Rosenberg, Goodman, & Trumbetta, 2002; Rosenberg et al., 2007) ont ouvert la voie à une série de travaux explorant les liens entre traumatismes infantiles, processus dissociatifs et troubles psychotiques.

Sar et al. (2010) ont trouvé que, chez des patients souffrant de schizophrénie, la sévérité des traumatismes est positivement corrélée à l'intensité de la dissociation (Sar et al., 2010). Comme d'autres avant eux (Holowka et al., 2003), ils ont identifié, parmi les personnes souffrant d'un trouble psychotique, un sous-groupe de patients hautement psycho-traumatisés et montrant de hauts niveaux de dissociation. Ces derniers, comparés aux autres patients psychotiques (qui ont été moins confrontés aux violences et qui sont moins dissociés) présentaient plus d'idées délirantes (Lysaker & LaRocco, 2008), de symptômes schneidériens de premier rang, de perceptions extra-sensorielles, de plaintes somatiques et de critères DSM-IV-TR du trouble de la personnalité borderline (Sar et al., 2010; Vogel et al., 2009).

D'autres auteurs ont trouvé des liens entre processus dissociatifs et symptômes psychotiques. Ils observent le plus souvent un lien entre dissociation et hallucinations acoustico-verbales (Longden, Madill, & Waterman, 2012; Perona-Garcelan et al., 2010; Perona-Garcelán et al., 2012; Pilton, Varese, Berry, & Bucci, 2015; Varese, Barkus, et al., 2012). D'autres ont aussi proposé des associations spécifiques entre deux processus dissociatifs distincts et certains symptômes psychotiques. Le détachement de soi ou de l'environnement (e.g. dépersonnalisation et déréalisation) était spécifiquement associé à la dimension positive de la PANSS tandis que la compartementalisation (e.g. amnésie) était associée à la dimension négative (Vogel, Braungardt, Grabe, Schneider, & Klauer, 2013).

Parmi les personnes qui souffrent de trouble psychotique, l'intensité des processus dissociatifs varie en fonction de plusieurs paramètres : en premier lieu, le caractère aigu de l'épisode psychotique. Schäfer et al. (2012) ont trouvé une décroissance significative des scores au DES (niveaux de dissociation) chez des patients affectés d'un trouble psychotique, entre le moment de leur admission à l'hôpital et le moment où ils étaient considérés comme suffisamment stables par l'équipe de soignants (moyenne de 3 semaines) (Schäfer et al., 2012). Une autre étude a montré des différences significatives au DES entre des patients souffrant d'un trouble psychotique chronique, des patients ayant un premier épisode psychotique (*first episode of*

psychosis ; FEP), et des participants contrôles représentatifs de la population générale. On trouvait les scores DES les plus faibles chez les contrôles, des scores intermédiaires chez les FEP, et les scores les plus élevés chez les patients chroniques (Braehler et al., 2013).

Bien que les troubles du spectre de la schizophrénie (i.e. les troubles psychotiques non-affectifs) et les troubles dissociatifs soient actuellement considérés comme deux troubles distincts (American Psychiatric Association, 2013), on retrouve dans les troubles psychotiques des symptômes classiquement rattachés aux troubles dissociatifs, et inversement.

Carlson et al. (1993) ont mesuré les niveaux de dissociation avec l'Echelle des Expériences Dissociatives, qui est la plus communément utilisée pour évaluer la dissociation (*Dissociative Experiences Scale* ; DES ; (Carlson et al., 1993)). Ces mesures ont été faites auprès de personnes n'ayant aucun trouble psychiatrique, et de patients souffrant de troubles psychiatriques, dont la schizophrénie et les troubles dissociatifs de l'identité (TDI). Les contrôles obtenaient les scores DES les plus faibles, les personnes souffrant de schizophrénie, des scores intermédiaires ; et les personnes souffrant de TDI, les scores les plus élevés (Carlson et al., 1993; Renard et al., 2016).

Par ailleurs, on retrouve des symptômes schneidériens de premier rang chez des patients avec un TDI, les symptômes schneidériens n'ayant pas fait la preuve de leur spécificité pour la schizophrénie (Soares-Weiser et al., 2015). Cela est confirmé par le fait que l'on retrouve une prévalence importante de ces symptômes chez les personnes ayant reçu un diagnostic de trouble dissociatif de l'identité (Laddis & Dell, 2012; Renard et al., 2016). Certains symptômes de premier rang ont même été trouvés plus fréquemment chez les patients atteints d'un TDI que chez ceux avec une schizophrénie (Laddis & Dell, 2012; Ross et al., 1990).

Du côté de la symptomatologie négative les patients TDI présentent plus de symptômes de la dimension Psychopathologie générale de la PANSS que les patients souffrant de troubles psychotiques. Dans une moindre mesure, on peut aussi trouver des chevauchements des tableaux cliniques sur les dimensions négative et désorganisée, bien que ces symptômes soient plus fréquents parmi les patients souffrant de troubles psychotiques (Renard et al., 2016).

Les liens entre dissociation et psychose restent donc à préciser. Plusieurs hypothèses ont été formulées et mériteraient d'être testées. Par exemple, Scharfetter a émis l'hypothèse que la schizophrénie peut être comprise comme un trouble dissociatif sévère (Scharfetter, 2009). Les travaux entrepris par Ross depuis les années 1990 ont débouché sur la conceptualisation d'un

sous-type dissociatif de la schizophrénie, dont les critères sont la présence d'au moins trois des symptômes suivants : l'amnésie dissociative, la dépersonnalisation, la présence de deux ou de plusieurs identités distinctes ou états de personnalité, des hallucinations auditives, une comorbidité importante, et des antécédents de traumatismes infantiles sévères (Ross, 2008; Ross et al., 1990; Ross & Keyes, 2004).

L'imperméabilité entre troubles dissociatifs et psychotiques peut provenir de l'approche catégorielle classiquement employée en médecine. Cependant, même si l'hypothèse de liens entre traumatismes, dissociation et troubles psychotiques est étayée par une littérature abondante, aucun modèle théorique propre au champ des troubles psychotiques ne permet, pour l'instant, de rassembler ces résultats en un tout cohérent. Nous allons tenter d'établir cette cohérence à l'aide de la théorie de la dissociation structurelle de la personnalité.

II.4 La théorie de la dissociation structurelle et les troubles psychotiques

II.4.1 Présentation générale

La théorie de la dissociation structurelle de la personnalité (TDSP) vient apporter une réponse aux limites des modèles précédents en intégrant les données environnementales, physiologiques et psychologiques tout en proposant un modèle cohérent des symptômes positifs, négatifs et de désorganisation de la psychose (van der Hart et al., 2010).

Elle s'inspire des travaux de Janet, de son approche centrée à la fois sur le psychisme et le corps. Son hypothèse repose sur le défaut de synthèse, c'est-à-dire de capacité à intégrer l'ensemble des éléments, psychiques et somatiques, d'une expérience ; ce qui lui confère son caractère traumatique. Cela entraîne une division de la personnalité. A l'inverse, la santé est le résultat d'une intégration réussie (Janet, 1889).

II.4.1.1 La dissociation comme syndrome de non-réalisation

L'intégration passe par la synthèse et la réalisation des événements. La synthèse consiste en la liaison de nos actions mentales et comportementales (i.e. la connexion de nos perceptions, émotions, cognitions, comportement, sentiment d'identité) en un ensemble cohérent. Il en résulte une adaptation fluide et souple. Une synthèse réussie permet de distinguer les perceptions internes et externes pertinentes vis-à-vis de la situation puis d'en constituer un ensemble harmonieux. Plus la synthèse est aboutie, plus le champ de conscience est large et

permet d'activer de manière synchronisée les systèmes d'action pertinents. L'activité de synthèse peut être comparée à celle d'un chef d'orchestre coordonnant les différents musiciens (i.e. les perceptions de stimuli externes et internes tels que les émotions, cognitions, souvenirs, ou fantasmes). A l'inverse, dans le cas d'une synthèse limitée, le champ de conscience se rétrécit. L'attention est orientée de manière rigide sur une petite proportion des stimuli disponibles (e.g. les stimuli évoquant une potentielle menace) et des systèmes d'action peu opérants (e.g. fuite en l'absence de menace) qui sont difficilement inhibés.

La réalisation se construit à partir d'une synthèse réussie. Elle consiste en l'acceptation de la survenue d'un événement, sa personnification (i.e. la conscience que l'événement est arrivé à soi), la présentification (i.e. la capacité à s'inscrire continuellement dans l'ici et maintenant et à intégrer le sens des événements présents dans le contexte plus large de son histoire personnelle) et la perception du temps (i.e. la capacité à discerner le passé, le présent et le futur au sein d'une ligne du temps continue et à y intégrer les différents événements de la vie).

Synthèse et réalisation exigent des ressources psychiques de haut niveau. Sans un niveau de ressources suffisant, l'individu n'a plus la capacité d'intégrer l'événement selon ses différentes dimensions synchroniques et diachroniques ; la dissociation structurelle survient alors.

D'autres auteurs ont conceptualisé ce dépassement des capacités intégratives à travers le modèle de la fenêtre de tolérance aux stimulations (e.g. perceptuelles, douloureuses, émotionnelles), qu'elles soient internes ou externes (Dellucci, 2014; Siegel, 2012). Le dépassement des limites de la fenêtre de tolérance amène des réponses biopsychologiques de défense (i.e. fuir, combattre, se figer, feindre la mort) sous-tendues par les systèmes nerveux autonomes sympathique (e.g. accélération du rythme cardiaque et respiratoire, mobilisation des ressources en énergie en vue d'une préparation à l'action) ou parasympathique (e.g. baisse du rythme cardiaque et respiratoire, abaissement du tonus musculaire, libération d'antalgiques endogènes, déréalisation, anesthésie). Ces travaux rejoignent ceux présentés dans le TNM de Read et al. (2001 ; 2014) et présentés précédemment.

Dans de telles circonstances, l'individu passe d'un mode de fonctionnement biopsychologique réfléchi, complexe et souple à un fonctionnement réflexe, rigide ou chaotique, qui cherche à répondre dans l'urgence à une menace mettant en danger l'intégrité physique et/ou psychique, ou perçue comme telle (Siegel, 2012).

II.4.1.2 La division de la personnalité

Lorsqu'un individu est confronté à un événement qui dépasse ses capacités d'intégration (i.e. qui dépasse les limites de sa fenêtre de tolérance), alors il se dissocie ; tentative d'adaptation de dernier recours aux stimulations sensorielles aversives (e.g. douleur physique intense) et émotionnelles douloureuses (e.g. terreur). La dissociation permet alors à l'individu de s'adapter à court terme à un contexte donné, mais cette adaptation comporte des limites dans une perspective à long terme.

Au moins deux sous-ensembles de la personnalité vont alors co-exister. Il s'agit de sous-systèmes biopsychologiques, dont l'organisation varie en complexité (e.g. une partie dissociée peut ne contenir qu'un fragment de souvenir traumatique, tandis qu'une autre peut être beaucoup plus élaborée, avec un sentiment d'identité et d'âge). Lorsqu'elle est dissociée, la personnalité est divisée en au moins une Partie Apparemment Normale (PAN) et au moins une Partie Emotionnelle (PE).

La PAN est la partie chargée de la gestion de la vie quotidienne et de la satisfaction des besoins physiologiques (e.g. faim, soif, sommeil), sociaux (e.g. s'occuper des enfants, avoir des relations sociales, amicales, amoureuses), sexuels, et d'attachement ; et elle est sous-tendue par des systèmes d'actions dont le but est de remplir ces besoins.

La PE est la partie qui contient le souvenir traumatique (e.g. une agression sexuelle) ou certaines parties de ce souvenir (e.g. les insultes proférées par l'agresseur, la vue de sang, la sensation de douleur, ou la honte ressentie au moment de l'agression). Le souvenir est encodé sur un registre sensorimoteur et émotionnel. Elle est sous-tendue par des systèmes d'actions de défense, soit d'hyperactivation : fuite, combat, figement (i.e. ne plus bouger tout en continuant à analyser la situation, et être prêt à changer de stratégie défensive), soit d'hypoactivation : mort feinte (i.e. ralentissement profond de l'organisme) et sollicite les modifications physiologiques afférentes. Ainsi, lorsqu'une PE est réactivée, les réponses physiologiques et psychologiques le sont également.

Le cloisonnement entre PAN et PE est plus ou moins étanche. Lorsqu'il est opérant, la PAN est amnésique de l'événement traumatique, et la dissociation peut ainsi être maintenue pendant plusieurs mois, années ou décennies avant qu'une PE ne soit réactivée. De même, l'alternance entre différentes parties de la personnalité peut donner lieu à des amnésies dissociatives. A l'inverse, lorsque le cloisonnement devient perméable, une PE peut venir faire intrusion dans

le champ de conscience de l'individu. Les reviviscences traumatiques classiquement décrites dans l'ESPT sont le résultat de l'intrusion d'une PE ou d'un fragment de souvenir.

PAN et PE s'évitent mutuellement. La PAN est phobique des souvenirs traumatiques et des PE et les évite activement. L'évitement phobique est une stratégie pour ne plus revivre la douleur physique et émotionnelle encodée dans la PE. Cela peut se traduire, notamment lorsque la PAN sent qu'une intrusion est proche, par de la dépersonnalisation. Toutes ces stratégies maintiennent la dissociation et empêchent l'intégration des souvenirs.

II.4.1.3 Les symptômes de la dissociation structurelle de la personnalité

Dans la TDSP les symptômes dissociatifs sont classés selon deux caractéristiques. La première distingue les symptômes dissociatifs selon qu'ils sont positifs (i.e. les symptômes intrusifs) ou négatifs (i.e. perte partielle ou totale d'une fonction). Il s'agit de la même distinction opérée dans le champ des symptômes psychotiques. La seconde distinction se fait en fonction du fait que les altérations sont psychoformes (i.e. altération de fonctions psychologiques, telles que la perception, la mémoire, les émotions, les comportements) ou somatoformes (i.e. altération de fonctions somatiques telles que la perception de la douleur, la motricité).

Les symptômes dissociatifs positifs sont ceux décrits dans la plupart des descriptions nosographiques de l'état de stress post-traumatique : flashbacks, cauchemars, hypervigilance, irritabilité (pour les symptômes psychoformes), crises pseudo-épileptiques, perceptions douloureuses sans objet (pour les symptômes somatoformes). Les symptômes négatifs font référence à des expériences telles que la dépersonnalisation ou la déréalisation, une amnésie, une anesthésie émotionnelle (pour les symptômes psychoformes), une perte de sensations, notamment des sensations douloureuses, une incapacité à bouger, ou à parler (pour les symptômes somatoformes).

Le spectre des symptômes sous-tendus par des processus dissociatifs est large. Certains symptômes semblent très proches d'expériences que les patients avec troubles psychotiques peuvent vivre. Comme nous l'avons présenté plus haut, ces personnes sont nombreuses à rapporter des expériences traumatiques survenues plus tôt dans leur vie.

II.4.2 Les troubles psychotiques appréhendés sous le prisme de la théorie de la dissociation structurelle de la personnalité

Moskowitz, Read, Farrelly et Rudgeair posent la question sans détour. Les symptômes psychotiques sont-ils d'origine traumatique et de type dissociatif (Moskowitz & Corstens, 2008; Moskowitz, Read, Farrelly, Rudgeair, & Williams, 2009) ? Bien que provocateur, ce titre invite à reconsidérer certains symptômes psychotiques sous un nouvel angle, notamment chez les personnes qui ont connu des expériences traumatiques. Dans les sections qui vont suivre, nous proposons une relecture des symptômes psychotiques à la lumière de la TDSP.

II.4.2.1 Les symptômes psychotiques sous-tendus par des processus psychoformes positifs

Kurt Schneider a proposé un ensemble de symptômes qu'il considérait comme pathognomoniques de la schizophrénie. Ces symptômes, dits de premier rang, sont tous positifs et comprennent des hallucinations acoustico-verbales (HAV) particulières (i.e. pensées audibles, des voix commentant ce que fait ou pense la personne, voix discutant ou se disputant entre elles), des sensations, impulsions, actions imposées ou « toutes faites » (e.g. idées délirantes de contrôle), des idées délirantes particulières (i.e. l'insertion, le retrait ou la diffusion de la pensée), des perceptions délirantes (Schneider, 1976). La majorité de ces symptômes peut être comprise comme le résultat de manifestations dissociatives (Dell, 2009).

Les processus positifs psychoformes peuvent être de différentes natures. Premièrement, les PE peuvent faire effraction dans le champ de conscience. Le terme d'effraction est choisi à dessein car il traduit l'aspect intrusif des représentations (e.g. pensées, émotions, images). Ces intrusions ne sont pas toujours reconnues comme telles, comme cela peut être le cas des flashbacks observés dans l'ESPT. Le manque de reconnaissance des PE comme appartenant à soi, signe un échec de la synthèse des pensées, notamment une confusion entre le soi et le non-soi. Une série de travaux sur le *source-monitoring* et les attributions externes erronées l'avait ainsi modélisé auparavant comme suit (Bentall, Baker, & Havers, 1991; Brookwell, Bentall, & Varese, 2013) : défaut de personnalisation qui peut donner lieu à plusieurs symptômes aujourd'hui qualifiés de psychotiques.

C'est notamment le cas des hallucinations, quelle qu'en soit la modalité sensorielle. Dans le cas des voix se disputant, les PE peuvent avoir des objectifs différents, c'est-à-dire médiés par des systèmes d'action antagonistes (e.g. approche et évitement). L'effraction de PE peu élaborées que le patient n'identifie pas comme telles peut aussi donner lieu à l'impression que les idées,

les sensations, les impulsions ou les actions lui sont imposées. De manière moins évidente, des intrusions de PE que le clinicien ne repèrerait pas, et induisant des temps de latence importants, pourraient être interprétées comme des signes de désorganisation (e.g. barrages).

Les systèmes d'action défensifs qui sous-tendent des PE peuvent, quant à eux, apporter un éclairage sur l'émergence d'idées délirantes de persécution. Ces PE ont un champ de conscience étroit et scrutent l'environnement à la recherche d'indices menaçants. Elles activent leur répertoire psychologique et comportemental dans la perspective de pouvoir répondre à une menace et sont très sensibles au moindre stimulus pouvant être interprété en ce sens. C'est pourquoi on peut observer une adhésion inébranlable aux idées habituellement qualifiées de délirantes. La réduction du champ de conscience empêche la PE de considérer des alternatives et de s'autoriser à aller tester ses croyances sur la dangerosité du monde.

Les tentatives de contrôle d'une PE sur une PAN ou l'alternance entre différentes parties, peuvent donner lieu à des idées de contrôle ou de retrait des pensées mais aussi à des symptômes de désorganisation cognitive (e.g. sauts du coq à l'âne, barrages), affective (e.g. rires immotivés) et comportementale (e.g. comportement cohérence apparente).

II.4.2.2 Les symptômes psychotiques sous-tendus par des processus psychoformes négatifs

Les manifestations psychoformes négatives se caractérisent par la perte de certaines fonctions psychologiques. Les altérations les plus visibles sont celles qui touchent les émotions (e.g. engourdissement ou anesthésie émotionnelle) et les fonctions cognitives (e.g. amnésie dissociative, qui peut avoir divers degrés de sévérité). D'autres fonctions psychologiques peuvent être altérées. Il peut s'agir de certains besoins (e.g. besoin d'attachement). Cela arrive chez des personnes qui ont souffert de ces besoins plus tôt dans leur vie (e.g. attachement à une figure d'attachement violente) et qui, dans une tentative de ne pas sentir ce besoin, ont dissocié ce besoin dans une PE qui reste peu accessible à la conscience.

L'émoussement ou la froideur émotionnels sont fréquemment observés chez les personnes exposées à des expériences traumatiques mais aussi chez une partie de celles qui souffrent de troubles psychotiques. L'anesthésie émotionnelle est une stratégie qui peut se montrer très efficace pour ne pas se sentir submergé par des sentiments d'horreur, d'épouvante ou de honte intenses. Elle est adoptée par certaines PE médiée par un système d'action en lien avec la soumission à l'agresseur (i.e. réponse de type *feign death*). La perturbation du processus de synthèse peut empêcher totalement ou en partie l'individu de percevoir certains stimuli internes,

dont ses propres émotions. Dans le cas où une personne a reçu un diagnostic de trouble psychotique, l'émoussement ou l'anesthésie émotionnelle sont compris comme des symptômes psychotiques négatifs.

II.4.2.3 Les symptômes psychotiques sous-tendus par des processus somatoformes positifs

Tout comme des fragments de souvenirs traumatiques peuvent faire intrusion dans le psychisme, ils peuvent aussi s'exprimer dans le corps. Cela peut se traduire par un ensemble large de symptômes tels que des reviviscences somatoformes (e.g. perceptions corporelles inhabituelles, douleurs non-expliquées par une affection médicale chez une personne agressée physiquement).

Les symptômes dissociatifs somatoformes positifs peuvent être source de plusieurs symptômes psychotiques. C'est notamment le cas des symptômes de premier rang tels que des actions imposées où une PE peut prendre le contrôle de la PAN.

D'autres symptômes psychotiques peuvent émerger de processus somatoformes positifs. Il arrive que des patients ayant reçu un diagnostic de schizophrénie rapportent des hallucinations cénesthésiques. Ces hallucinations semblent plus fréquentes chez les survivants de traumatismes infantiles (Read, Agar, Argyle, & Aderhold, 2003). Tout comme les voix, ces perceptions peuvent être comparées à des intrusions. Elles peuvent prendre des formes particulières, telles que des douleurs qui ne sont pas expliquées par une affection médicale (e.g. chez des survivants d'agressions physiques) ou d'autres sensations corporelles, comme par exemple la sensation d'étouffer ou d'être attaché.

Ces perceptions dissociées peuvent donner l'impression aux personnes qui les ressentent qu'elles sont atteintes d'une affection médicale et, éventuellement, les amener à développer des idées délirantes hypocondriaques.

II.4.2.4 Les symptômes psychotiques sous-tendus par des processus somatoformes négatifs

L'hypoactivation du corps fait partie des réponses biopsychologiques aux stress extrêmes. Il s'agit des réponses de type *freeze* (i.e. immobilisation complète mais tension musculaire conservée ; l'organisme est prêt à adopter une autre stratégie, comme la fuite si l'occasion se présente) et de type *feign death* (i.e. stratégie de dernier recours ; il s'agit d'une soumission totale à l'agresseur).

Ces réponses peuvent se manifester par un état d'immobilité, de stupeur, de mutisme. S'ils durent dans le temps, ces comportements peuvent répondre à certains critères diagnostiques de la catatonie. Les classifications actuelles associent la catatonie à plusieurs troubles psychiatriques, parmi lesquels la schizophrénie et les troubles schizoaffectifs (Tandon et al., 2013). Les critères diagnostiques de la catatonie incluent des symptômes que l'on pourrait rassembler selon leur correspondance avec les réponses *freeze* et *feign death*. Les premiers rassemblent la catalepsie, la rigidité, la flexibilité cireuse et le négativisme ; les seconds, la stupeur ou le mutisme.

Peu d'études ont été menées dans ce domaine. Une revue des écrits classiques s'intéressant à la catatonie a fait ressortir l'importance des traumatismes infantiles dans l'étiologie de la catatonie chez les enfants et les adolescents (Dhossche, Ross, & Stoppelbein, 2012). Une étude portant sur les liens entre traumatismes infantiles, symptômes dissociatifs, évalués par la DES, et les symptômes catatoniques, évalués par la Bush-Francis Catatonia Rating Scale (BFCRS), a trouvé un lien entre les violences vécues dans l'enfance et les symptômes catatoniques (Ross & Browning, 2016). Les auteurs n'ont pas décelé de relation entre les scores à la DES et à la BFCRS. Cependant, la grande majorité des items de la DES correspondent à des signes de dissociation psychoforme, tandis que les items de la BFCRS sont en lien avec des perturbations motrices, suggérant des réponses différentes au stress intense et précoce. Dans cette perspective, la catatonie peut, au moins dans certains cas, être une expression particulière de dissociation (Sarkar et al., 2004).

II.4.3 Vers une psycho(patho)logie janétienne des psychoses ?

La TDSP pose un regard neuf sur les troubles psychotiques dans un contexte scientifique où l'approche néo-kraepelinienne prévaut encore. Les modèles biologiques en interaction avec des facteurs environnementaux dominent le paysage scientifique et éclipsent partiellement ou totalement les processus psychologiques (Read, Fink, Rudegeair, Felitti, & Whitfield, 2008). Les frontières artificielles entre les troubles psychiatriques empêchent également d'établir des liens entre différentes catégories diagnostiques, comme par exemple les troubles psychotiques et les troubles dissociatifs, alors qu'une littérature émergente soulève l'intérêt de cette démarche pour une meilleure compréhension de l'étiopathogénie des troubles psychotiques.

La théorie de la dissociation structurelle appliquée aux troubles psychotiques offre des réponses à ces limites. Elle propose l'idée que ces troubles constituent une réponse particulière à des expériences de stress intense et précoce, et souvent chronique. Elle apporte également un cadre

propice à l'intégration de données biologiques, psychologiques, sociales (i.e. environnementales) et développementales.

Les traumatismes infantiles représentent des expériences de stress intense, qui dépassent les capacités intégratives d'un individu en plein développement biologique et psychologique ; or les réponses aux traumatismes sont précisément biopsychologiques. Le corps est autant marqué par les traumatismes que le psychisme (van der Kolk, 2015). On observe des déviations du développement habituel, tôt dans la vie en cas d'individu traumatisé précocement, et ce à plusieurs niveaux : physiologique, notamment au niveau de l'axe HPA et du système nerveux central (Read et al., 2014, 2001), comportemental, cognitif, émotionnel (Maguire et al., 2015; Naughton et al., 2013; van der Kolk, 2005), ou encore au niveau des relations interpersonnelles (Schoore, 2001).

Dans cette perspective, le modèle socio-neuro-développemental-cognitif prend une autre dimension. Read et al. (2001 ; 2014) avaient déjà proposé l'idée que les altérations cérébrales anatomiques et fonctionnelles observées chez les patients souffrant de schizophrénie sont en lien avec les traumatismes qu'ils ont vécus dans leur enfance et que leur vulnérabilité est acquise. D'autres auteurs, dans un article élégamment intitulé « Les cicatrices limbiques », ont montré des associations entre la sévérité des traumatismes vécus pendant l'enfance et la réponse amygdalienne à des images montrant des visages de personnes en colère ou apeurées. Les auteurs ont également trouvé une corrélation négative entre la sévérité des traumatismes et le volume de matière grise hippocampique, l'insula, le cortex orbito-frontal, le gyrus cingulaire antérieur et le noyau caudé (Dannlowski et al., 2012).

Selon les auteurs ayant traité de la saillance aberrante (Howes & Nour, 2016; Kapur, 2003), elle consisterait en une attribution et une signification distordues des stimuli internes et externes. Elle serait le résultat des dérégulations dopaminergiques. Nous proposons, de manière complémentaire, que ce phénomène ne soit pas que le reflet d'un dysfonctionnement purement biologique mais qu'il évoque une hypervigilance similaire à celle observée chez les personnes souffrant d'ESPT, qui s'accompagne d'une détresse émotionnelle.

Les cicatrices se forment de manière parallèle dans le corps et dans le fonctionnement psychique. Le modèle de la sensibilisation de la réponse au stress propose que ces réponses s'amplifient avec la répétition des expositions et empêchent un retour au niveau de base. Cela peut tout à fait être appliqué pour la dissociation. En d'autres termes, les expositions répétées

aux événements traumatiques rétrécissent la fenêtre de tolérance, précipitent le recours à des processus dissociatifs pour faire face aux situations anxiogènes. Cela peut aller jusqu'à éventuellement devenir un mode de fonctionnement chronique lorsque plus aucune autre alternative n'est adaptative et que « les états deviennent des traits » (Perry, Pollard, Blakley, Baker, & Vigilante, 1995).

Les PE, médiées par des systèmes d'action de défense, présentent ainsi les mêmes biais attentionnels (e.g. recherche de stimuli menaçants) et cognitifs (e.g. biais de confirmation, difficulté à trouver des alternatives) que ceux qui ont été identifiés dans les modèles cognitivistes. Le champ de conscience se rétrécit et n'est plus focalisé que sur le système d'action de la PE : la défense. Ainsi, l'implication des processus classiquement observés dans l'ESPT, dans la survenue des symptômes psychotiques trouverait là une explication. C'est ce que propose Ross (2004 ; 2008) quand il parle de sous-type dissociatif de la schizophrénie : les symptômes psychotiques sont médiés par des processus dissociatifs.

La théorie de la dissociation structurelle de la personnalité est une mise à jour de la théorie janétienne. On y retrouve les notions de champ de conscience, d'intégration du corps et de l'esprit, et d'automatisme psychologique (i.e. les PE qui, sur la base de fragments d'informations, réagissent de façon rigide à un large éventail de situations, comme si le danger était encore présent). Elle permet d'intégrer les données disponibles des domaines environnementaux, biologiques et psychologiques et les inscrit dans une perspective développementale et adaptative. Autre point fort : elle permet d'expliquer la survenue de symptômes psychotiques jusque-là négligés par les modèles psychologiques, tels que les symptômes négatifs et de désorganisation.

II.5 Implications théoriques et thérapeutiques

II.5.1 Implications théoriques

Si les troubles psychotiques sont sous-tendus par des processus dissociatifs, sont-ils toujours à considérer comme troubles psychotiques ?

Les modèles psychiatriques actuels distinguent clairement ces deux entités cliniques. Les troubles psychotiques sont considérés comme des troubles de la régulation dopaminergique auxquels on peut remédier à l'aide de traitements antipsychotiques qui agissent justement sur les récepteurs dopaminergiques. A l'inverse, l'étiologie des troubles dissociatifs est aujourd'hui

considérée comme étant principalement environnementale (i.e. le résultat de l'exposition précoce et chronique à la violence). Le traitement de choix est la psychothérapie, avec éventuellement une aide médicamenteuse pour apporter une aide à la régulation émotionnelle durant la thérapie (International Society for the Study of Trauma and Dissociation, 2011).

Cependant, nous avons montré que des liens entre ces deux types de troubles ont été mis en évidence dans la littérature et que les symptômes psychotiques peuvent, au moins dans certains cas, être compris comme des manifestations dissociatives. Les chercheurs, comme les cliniciens devraient grader à l'esprit l'existence de ces liens, d'autant que des troubles dissociatifs peuvent évoquer des troubles psychotiques, et mener à des errances diagnostiques et thérapeutiques.

II.5.2 Implications thérapeutiques

Afin d'éviter ces écueils, les cliniciens devraient évaluer de façon systématique les antécédents de traumatismes (Read & Hammersley, 2007). Lorsqu'en pratique clinique, nous disons par habitude qu'un patient est dissocié, il serait prudent de garder à l'esprit ces liens entre les processus dissociatifs et des expériences traumatiques ; les processus dissociatifs pouvant alimenter les symptômes psychotiques.

Les traumatismes infantiles en tant que facteur de risque couvrent un éventail très large de troubles psychiatriques et somatiques (Dell & O'Neil, 2009; Lanius et al., 2010) et augmentent le risque de comorbidités. En ce sens, les cliniciens qui accueillent des personnes ayant des antécédents de traumatismes infantiles devraient systématiquement évaluer les comorbidités somatiques et psychiatriques, en particulier les troubles de la personnalité et les problématiques addictives.

Une réticence des cliniciens à évaluer les antécédents de traumatismes peut être liée à la difficulté de proposer une prise en charge. Pourtant, il existe maintenant des thérapies à l'efficacité reconnue (e.g. thérapie *Eye Movements Desensitization and Reprocessing* ; EMDR). Une série d'études a exploré l'efficacité et la sécurité (i.e. l'absence d'exacerbation des symptômes psychotiques) de l'EMDR proposé à des patients souffrant de troubles psychotiques avec une comorbidité d'ESPT complexe. Comparés aux patients mis sur liste d'attente, les patients bénéficiant de séances d'EMDR n'ont pas plus d'exacerbation de leurs symptômes traumatiques et psychotiques, et montrent moins de symptômes d'ESPT, psychotiques (i.e. idées délirantes de persécution et hallucinations acoustico-verbales) et d'idéations suicidaires (van den Berg et al., 2015, 2016; van den Berg & van der Gaag, 2012).

II.6 Discussion

Dans cet article, nous avons non seulement présenté des arguments en faveur de l'hypothèse selon laquelle des processus dissociatifs peuvent contribuer à l'apparition et au maintien de symptômes psychotiques, mais aussi montré comment la théorie de la dissociation structurale de la personnalité offre un cadre théorique cohérent. Celle-ci permet en effet d'intégrer à la fois les modèles biologiques et sociaux (i.e. modèles d'interaction entre gènes et environnement, modèle socio-neuro-développemental-cognitif) d'une part et psychologiques d'autre part (i.e. modèles cognitifs, *neurodevelopmental traumagenic model* et données sur les liens entre traumatismes infantiles, processus dissociatifs et troubles psychotiques). La TDSP permet en outre de comprendre ces symptômes et de proposer des interventions spécifiques aux personnes qui en souffrent.

II.6.1 Limites

Ces arguments, bien qu'apparemment cohérents, présentent toutefois certaines limites. Toutes les personnes qui développent un trouble psychotique n'ont pas été exposées à un événement traumatique et toutes ne vont pas développer un trouble dissociatif. Il importe de garder à l'esprit des hypothèses cliniques alternatives et de ne pas s'engager dans une démarche clinique confirmatoire. Cela étant, les données de la recherche sur les liens entre traumatismes et troubles psychotiques restent constantes. Les données épidémiologiques indiquent qu'une grande partie des patients ont connu des traumatismes infantiles. Il est même possible que les chiffres soient en deçà de la réalité. En effet, la recherche s'est focalisée sur deux grands types de traumatismes (i.e. abus sexuels et physiques), facilement opérationnalisables. D'autres événements plus difficilement identifiables ou même un climat familial délétère, de liens d'attachement insécures, difficiles à détecter lors d'un entretien de recherche ou lorsqu'un participant répond à un questionnaire peuvent échapper aux outils d'évaluation.

Il existe une autre limite au niveau de la relation entre les traumatismes infantiles et les troubles psychotiques. Les processus dissociatifs n'en sont peut-être pas les seuls médiateurs. Par exemple, Egerton et al. (2016) ont reconnu un lien entre l'exposition à des expériences adverses durant l'enfance et une élévation de l'activité dopaminergique striatale – une caractéristique observée chez les personnes souffrant de troubles psychotiques (Egerton et al., 2016) – ou encore une élévation du niveau de cortisol, signe d'une possible dérégulation de l'axe HPA (Faravelli et al., 2017). Il n'est pas certain que ces dérégulations physiologiques soient le reflet

direct de processus dissociatifs. D'autres recherches dans ce domaine pourraient nous apporter de nouvelles précisions.

Il est probable que des facteurs génétiques, impliqués dans la neurogenèse, l'activité dopaminergique ou celle de l'axe HPA (Morgan & Gayer-Anderson, 2016) en interaction avec des stressseurs environnementaux, entraînent des dérégulations de ces systèmes physiologiques, ou des perturbations immuno-inflammatoires (Berens et al., 2017). D'un point de vue psychologique, elles peuvent s'exprimer par de la dissociation, et d'un point de vue de la clinique psychiatrique, par des idées délirantes, des hallucinations, un émoussement affectif, ou de la désorganisation.

II.6.2 Recherches futures

Si chez une partie des personnes souffrant de trouble psychotique, des processus dissociatifs précipitent et maintiennent la survenue des symptômes psychotiques, où se situent les différences entre un trouble psychotique et un trouble dissociatif ? Scharfetter a formulé une proposition selon laquelle la schizophrénie serait l'« extrême fin » d'un continuum entre intégration et dissociation, où même les PAN et PE seraient fragmentées (Scharfetter, 2009). Ross, quant à lui, propose que l'« extrême fin » du continuum représente le TDI (Ross, 2008), où les parties de la personnalité sont tellement fragmentées qu'elles ont acquis une autonomie et parfois même une identité propre. Des recherches en ce sens pourraient permettre de clarifier ce débat.

Afin de répondre aux limites méthodologiques, les chercheurs devraient se pencher non seulement sur une définition plus fine des groupes de patients inclus dans de futurs travaux, afin de distinguer des personnes souffrant de troubles psychotiques, de troubles dissociatifs (et éventuellement du sous-type dissociatif de la schizophrénie), mais aussi sur la définition des traumatismes. Sur ce dernier point, il pourrait être intéressant d'explorer les pistes de différenciation des traumatismes selon l'âge de début des troubles, la durée d'exposition à ceux-ci, leur sévérité (Baudin et al., 2017).

Sommes-nous à l'aube d'un changement de paradigme scientifique, comme d'autres l'ont déjà suggéré (Moskowitz, 2011) ? Si nous voulons comprendre les mécanismes biopsychologiques à l'œuvre dans l'étiopathogénie des troubles psychotiques, nous devons probablement adopter un « modèle bio-psycho-social authentique » (Read et al., 2008), intégrant les données de la psychologie, de la psychiatrie et de l'épidémiologie. Cependant, les rapprochements

interdisciplinaires ne devraient pas s'arrêter là ; un seul facteur ne saurait expliquer à lui seul la survenue de troubles psychotiques. Les traumatismes s'inscrivent aussi dans le corps et devraient, à ce titre, intéresser d'autres spécialités médicales, comme la neurologie, l'endocrinologie, l'immunologie, ou encore la cardiologie (Ehlert, 2013). Les généticiens pourront aussi nous aider à comprendre les complexes interactions qui amènent une personne à développer spécifiquement un trouble et d'autres non, cela demande qu'elles fassent intervenir des processus génétiques ou épigénétiques (Cicchetti, Hetzel, Rogosch, Handley, & Toth, 2016; Moffitt & The Klaus-Grawe 2012 Think Tank, 2013).

II.6.3 Conclusion

En conclusion, cet article propose l'intégration des données biologiques, psychologiques, sociales et développementales à l'aide de la théorie de la dissociation structurelle de la personnalité pour éclairer la relation entre traumatismes infantiles et la survenue et le maintien de troubles psychotiques à l'âge adulte. Cette approche janétienne des psychoses permet aux cliniciens d'entrevoir et aux patients de bénéficier de nouvelles pistes thérapeutiques. Enfin, elle ouvre la voie à de nouvelles recherches avec l'objectif de tester les différentes hypothèses présentées.

Cinquième partie.

Synthèse de nos études, discussion générale et
perspectives

Dans ce travail, nous nous étions fixé deux principaux objectifs. Le premier était d'identifier des facteurs de risque environnementaux populationnels et individuels qui expliquent la survenue, le maintien et éventuellement l'aggravation des troubles psychotiques. Dans cette démarche, nous nous sommes référé à deux modèles étiopathogéniques des troubles psychotiques : le modèle socio-développemental (Howes & Murray, 2014) et le modèle de la sensibilisation au stress (Collip et al., 2008). Ils intègrent des données issues de recherches en biologie (e.g. génétique, dérégulation dopaminergique), en épidémiologie (e.g. influence de facteurs de risque environnementaux), et, dans une moindre mesure, en psychologie (e.g. modèle cognitif de la psychose). Ils sont des modèles dynamiques, c'est-à-dire qu'ils tiennent compte de l'évolution des expositions aux facteurs de risque. Cependant, nous avons soulevé plusieurs limites à ces modèles. D'abord, ils se focalisent sur la formation et le maintien de symptômes psychotiques positifs, et ne prêtent que peu d'attention aux autres dimensions de symptômes. Ensuite, des modèles psychologiques pertinents (e.g. modèles issus du champ des psychotraumatismes) en sont absents.

Le second objectif de cette thèse était de mettre à jour les modèles théoriques qui nous ont servi de trame tout au long de cette thèse. Pour cela, nous avons mené nos investigations en trois temps, chacun dévolu à une approche méthodologique spécifique. Premièrement, nous avons mené une étude d'épidémiologie descriptive suivie de deux études d'épidémiologie analytique. Cette série de travaux nous a permis d'estimer la prévalence globale sur la ville de Créteil. Nous avons ensuite testé les effets de trois facteurs de risque environnementaux populationnels sur la prévalence d'une part, et l'incidence des troubles psychotiques d'autre part sur des zones plus vastes. Nous avons conduit ces analyses à un niveau infra-communal. Nous nous sommes engagé ensuite dans une démarche de recherche clinique. Nous avons testé, dans deux études distinctes, les effets d'un facteur de risque environnemental individuel (i.e. les traumatismes infantiles) sur le risque de développer un trouble psychotique d'une part, et le cours de la maladie d'autre part. Lors de la troisième et dernière étape de cette thèse, nous avons mené un travail d'articulation théorique entre nos résultats obtenus dans les étapes précédentes, ceux de la littérature, et les deux modèles auxquels nous nous sommes adossé tout au long de notre démarche de recherche. Pour cela, nous avons fait appel à la théorie de la dissociation structurelle de la personnalité. Dans un dernier article, nous présentons des arguments en faveur de son intégration dans les modèles étiopathogéniques des troubles psychotiques pour mieux comprendre leur survenue et leur maintien.

Nous présentons ici une synthèse des résultats des six études présentées dans cette thèse et les mises à jour des modèles socio-développemental-cognitif et de la sensibilisation qu'ils suggèrent. Nous les discutons ensuite et présentons des perspectives de recherche qu'ils ouvrent.

I. Démarche épidémiologique : articles n°1, 2, et 3

I.1 Synthèse des résultats

En vue de répondre au premier objectif de cette thèse, nous avons d'abord mené trois études épidémiologiques.

La première (Etude n°1) nous a tout d'abord permis d'obtenir un recensement de la population des patients souffrant de troubles psychotiques au sein de notre zone d'étude. Après une série d'ajustement de nos estimations pour tenir compte des cas manqués, nous avons trouvé un taux de prévalence global de 4.60 cas pour 1 000 au sein de la ville de Créteil. Nous avons également montré des variations significatives du taux de prévalence en fonction du sexe et de l'âge. Nous avons enfin souligné l'importance d'identifier les sources de cas « manqués » lors du recensement afin de pouvoir ajuster les estimations de la prévalence.

Dans la deuxième étude épidémiologique (Etude n°2), nous nous sommes penchés sur les effets de trois facteurs de risque environnementaux populationnels (i.e. taux de migrants, fragilité économique, et fragmentation sociale au sein des quartiers) sur les variations géographiques de la prévalence des troubles psychotiques au sein des villes de Créteil et de Maisons-Alfort. A l'aide d'une méthodologie statistique bayésienne, nous avons montré que la distribution des cas suit un pattern spatial particulier (i.e. il existe une forte corrélation entre le nombre de cas situés dans deux zones adjacentes et, en même temps, une faible corrélation entre le nombre de cas situés dans deux zones éloignées). Nos résultats montrent aussi que le niveau de fragilité économique à l'échelle du quartier est significativement associé au nombre de cas au sein de la zone.

Lors de la troisième et dernière étape de notre travail épidémiologique (Etude n°3), nous nous sommes intéressé aux effets des trois mêmes facteurs de risque populationnels de l'étude précédente sur la répartition géographique des cas incidents de troubles psychotiques. Nos résultats concernant les troubles psychotiques non-affectifs indiquent, d'une part, que leur incidence ne suit pas de pattern spatial particulier et, d'autre part, qu'aucun des trois facteurs de risque environnementaux populationnels n'est associé avec la répartition spatiale des cas incidents.

I.2 Discussion, limites et perspectives

Le taux de prévalence des troubles psychotiques sur la ville de Créteil est légèrement inférieur à ceux trouvés dans la littérature (e.g. dans leur revue systématique de la littérature, Goldner et al. (2002) ont trouvé un taux de prévalence de 5.5 pour 1 000), malgré le soin que nous avons apporté à l'identification des sources de cas manqués et aux corrections successives du taux de prévalence que nous avons opérées. Cette différence peut être expliquée par des différences de définition des troubles psychotiques. Alors que de précédentes études se sont intéressées à la prévalence sur la vie entière des troubles psychotiques non-affectifs dans leur globalité, nous sommes restreints à la prévalence des troubles psychotiques traités, inévitablement moins nombreux que l'ensemble des cas de troubles psychotiques, et sur une période de huit semaines.

Nous avons aussi observé une baisse du taux de prévalence à partir des tranches d'âges 35-44 ans pour les hommes et 45-54 ans pour les femmes. Nous n'avions pas anticipé cette baisse et avons proposé plusieurs pistes pour expliquer ce résultat. Elles concernent le taux de rémission des troubles psychotiques, la surmortalité des patients qui en souffrent (par suicide, à cause de comorbidités somatiques), ou encore la sortie du circuit de soin pour les personnes affectées de formes légères de ces troubles. Cependant, il est peu probable que ces éléments soient suffisants pour expliquer l'abaissement du taux prévalence dans les dernières tranches d'âge.

Au-delà de l'âge et du sexe, nous avons mis en évidence l'implication de la fragilité économique comme facteur influençant le taux de prévalence des troubles psychotiques. Nous avons présenté deux hypothèses concurrentes pour expliquer ce résultat : la causalité sociale et la dérive sociale. Alors que la première suppose que le fait de grandir au sein d'une zone économiquement défavorisée, la seconde postule que, du fait des répercussions psychosociales de leur maladie (e.g. troubles cognitifs, difficultés d'insertion sociale et professionnelle), les personnes souffrant d'un trouble psychotique déménagent vers des quartiers défavorisés mais économiquement plus abordables. A partir des seuls résultats de l'Etude n°2, nous ne pouvons pas nous prononcer sur la prédominance de l'une ou de l'autre hypothèse, qui, par ailleurs, ne sont pas mutuellement exclusives. Nous avons besoin pour cela de données concernant les effets de la fragilité économique sur l'incidence des troubles psychotiques. Les résultats de l'Etude n°3, montrant que ce facteur de risque populationnel n'est pas associé au taux d'incidence des troubles psychotiques non-affectifs, apportent donc des éléments en faveur de l'hypothèse de la dérive sociale. De plus, nous émettons l'hypothèse que le fait de vivre dans une zone défavorisée, en tant que stress psychosocial du modèle socio-développemental-cognitif,

augmente le risque de rechute des troubles psychotiques. Nous avons représenté cette première complexification de ce modèle dans la Figure 12 (cf. page 96).

Les Etudes n°2 et 3 ont aussi mis en avant l'intérêt d'utiliser des méthodes bayésiennes pour conduire des analyses sur la répartition géographique des cas incidents et prévalents à un niveau infra-communal. Ces méthodes permettent de s'affranchir des limites des modèles fréquentistes, dont les conditions de validité n'étaient pas remplies pour ce qui concernait nos données spatiales. Elles offrent aussi l'opportunité de mieux appréhender la structure spatiale de la répartition des cas incidents et prévalents, donnant ainsi des indications pour une meilleure répartition des ressources allouées à la santé mentale.

Pour élucider la question de la baisse du taux de prévalence, l'équipe de recherche de Créteil est en train de conduire une étude portant sur la modélisation des taux d'incidence, de prévalence, et de mortalité des troubles psychotiques (étude Incidence Prévalence Mortalité ; IPM). Les auteurs cherchent à comparer la prévalence modélisée à partir des données d'incidence et de mortalité à la prévalence observée lors du recensement des cas. Des résultats préliminaires indiquent des différences importantes entre les prévalences modélisée et observée, suggérant d'une part que les modèles IPM ne sont pas applicables en l'état aux troubles psychotiques et d'autre part qu'il est nécessaire d'en développer de nouveaux, qui correspondent mieux aux données observées.

Dans les Etudes n°2 et 3, nous avons suggéré l'intérêt de prendre en compte des facteurs de risque individuels pour une meilleure compréhension de la survenue et le maintien des troubles psychotiques. L'exposition à des facteurs de stress précoce et intense est un facteur de risque pour la présence de comorbidités psychiatriques, dont les comportements suicidaires (Pérez-Fuentes et al., 2013) et somatiques (Lanius et al., 2010). Il est possible que l'exposition à de telles expériences puisse expliquer, en moins en partie, la surmortalité observée chez les patients souffrant de troubles psychotiques.

II. Approche clinique : articles n° 4 et 5

II.1 Synthèse des résultats

Toujours afin de répondre à notre premier objectif, nous nous sommes intéressé aux effets des traumatismes infantiles sur le risque de développer un trouble psychotique (Etude n°4) et sur le cours de la maladie (Etude n°5).

Dans l'Etude n°4, nous avons testé d'une part l'association entre différents types de traumatismes infantiles et, d'autre part, les effets de différentes caractéristiques des expériences traumatiques sur le risque de développer un trouble psychotique. Les résultats de notre étude cas-témoins indiquent que la plupart des types de traumatismes testés (i.e. abus physiques/sexuels, séparation de l'un ou des deux parents) est significativement associée à un risque accru du développement d'un trouble psychotique. Plus spécifiquement, la séparation de la mère intervenant dans les quatre premières années de vie et les abus physiques ou sexuels perpétrés par une personne autre que les parents augmentent aussi significativement ce risque. La présence d'une source de soutien social est un facteur protecteur robuste, quel que soit le type de traumatisme auquel l'enfant ou l'adolescent est exposé.

Dans l'étude n°5, nous avons testé les effets principaux et d'interaction des traumatismes infantiles et de la consommation problématique de cannabis sur un ensemble de variables cliniques. Nos variables dépendantes comprenaient premièrement des variables relatives au cours de la maladie (i.e. âge de début des troubles, âge à la première hospitalisation, nombre d'hospitalisations, durée totale d'hospitalisation), deuxièmement à la sévérité de différentes dimensions de symptômes psychotiques (i.e. cinq scores de la PANSS) et des comportements suicidaires, et enfin au retentissement psychosocial (i.e. fonctionnement global, adhésion au traitement, qualité de vie). Les traumatismes infantiles étaient associés avec un nombre d'hospitalisations plus important, des scores PANSS Total, Positif, Excitation et Détresse Emotionnelle plus élevés, une moins bonne qualité de vie subjective et un moins bon fonctionnement global. La consommation problématique de cannabis était associée à un début des troubles plus précoce et une moins bonne adhésion au traitement. Nous n'avons pas trouvé d'effet d'interaction significatif sur nos variables dépendantes.

II.2 Discussion, limites et perspectives

Les résultats de l'Etude 4 nous indiquent que seuls certains types et certains aspects des traumatismes infantiles sont associés à une élévation du risque de développer un trouble psychotique. Ils nous permettent ainsi d'étayer l'hypothèse que ces expériences sont un facteur de risque pour ces troubles, comme d'autres l'ont fait auparavant (Varese, Smeets et al., 2012), d'affiner et d'étendre la définition de « Traumatisme infantile » (i.e. ne pas se restreindre à l'étude des abus physiques et/ou sexuels), et de proposer des hypothèses sur l'implication de processus psychologiques pour expliquer nos résultats (e.g. hypothèse de la survenue de processus dissociatifs).

La présence de soutien social est apparue comme un facteur de protection contre les troubles psychotiques. Nous avons discuté l'hypothèse que son absence correspondait à la définition de négligence émotionnelle. Dans le contexte où un enfant est confronté à une expérience traumatique, il risque d'être sensibilisé et, lors de confrontation à de nouvelles adversités, présenter des réactions physiologiques et psychologiques amplifiées. Nous proposons l'idée que l'absence de soutien social risque de catalyser ce phénomène de sensibilisation.

Ces résultats nous ont permis de proposer une deuxième complexification du modèle de Howes et Murray (2014). Nous y présentons les implications respectives des expositions à des expériences traumatiques, d'une part, et du soutien social, d'autre part, dans la survenue de troubles psychotiques d'une part, et les liens entre soutien social (cf. Figure 13, page 120).

Nous avons poursuivi l'étude des traumatismes infantiles en nous y intéressant dans un deuxième temps en tant que facteur modificateur des troubles psychotiques (Etude n°5). Plus précisément, nous nous sommes intéressé aux effets principaux et d'interaction des traumatismes infantiles et de la consommation de cannabis sur plusieurs variables cliniques des troubles psychotiques. Nous avons trouvé que l'exposition à des traumatismes infantiles est associée à un moins bon pronostic (i.e. plus d'hospitalisations, symptômes plus sévères, retentissement psychosocial plus important). Ces résultats sont en phase avec les données de la littérature (Lysaker & LaRocco, 2009; Lysaker & Salyers, 2007; Morgan & Fisher, 2007; Rosenberg et al., 2007; Shevlin et al., 2007). Un résultat plus surprenant a été l'absence de lien entre la présence d'un trouble lié à l'usage de cannabis et la sévérité des symptômes psychotiques, notamment positifs. Nous avons proposé plusieurs pistes en lien avec des limites méthodologiques pouvant expliquer ce résultat (e.g. nous disposons de données concernant des

diagnostics liés à l'usage de cannabis sur la vie entière alors que la PANSS évalue la symptomatologie actuelle). Nous avons aussi avancé l'idée que les traumatismes infantiles pourraient être une variable de confusion vis-à-vis de la relation entre la consommation de cannabis et la sévérité des symptômes psychotiques positifs. D'autres études devront tester cette hypothèse. Aucun des deux facteurs n'était associé à la sévérité des symptômes négatifs. Il est possible que des facteurs que nous n'avons pas évalués l'expliquent mieux (e.g. un élagage neuronal et synaptique important ; Limosin et al. (2009)). Nous n'avons pas non plus trouvé d'effet d'interaction significatif des deux facteurs modificateurs sur nos variables d'intérêt. Cependant, nous avons trouvé une corrélation entre ces deux facteurs. Nous interprétons ce résultat, par ailleurs congruent avec d'autres (Fergusson et al., 2008), comme un argument en faveur avec l'hypothèse de l'automédication (Ferdinand et al., 2005)

Au total, les résultats de l'Etude n°5 nous ont permis de proposer une troisième complexification du modèle de Howes et Murray (2014), avec l'ajout de liens entre les traumatismes infantiles (i.e. adversités sociales) et les dimensions positive et désorganisée des symptômes d'une part, entre la consommation de cannabis et le risque de rechute, d'autre part, et, enfin, entre les deux facteurs modificateurs (cf. Figure 14, page 137).

Nous avons indiqué plus haut que les traumatismes ont des effets négatifs aux niveaux psychologique et somatique. Les effets délétères de telles expériences sur le cerveau en cours de développement ont été décrites : réduction du volume hippocampique, de l'épaisseur du cortex frontal, élargissement des ventricules, hyper-réactivité amygdalienne aux stimuli menaçants, dérégulation de l'axe HPA (Read et al., 2014, 2001), et des systèmes nerveux sympathiques et parasympathiques (Berens et al., 2017). Cependant, le système nerveux n'est pas le seul affecté par des expériences stressantes intenses et répétées. Des perturbations immuno-inflammatoires (e.g. inflammation de bas grade chronique, élévation de la réactivité inflammatoire) d'une part, et métaboliques (e.g. altérations du métabolisme des graisses) d'autre part y sont aussi associées (Berens et al., 2017). Ces perturbations pourraient être liées à celles observées chez les personnes souffrant de troubles psychotiques. Ces hypothèses pourraient être testées à l'aide de modèles animaux.

L'implication des traumatismes infantiles à la fois dans la survenue et le maintien des troubles psychotiques pose la question de l'intérêt de prises en charge classiquement dédiées aux personnes souffrant de troubles liés à l'exposition à de telles expériences (i.e. état de stress post-traumatique, troubles dissociatifs). Une série de travaux récemment publiés ont montré

l'efficacité de la thérapie *Eye Movement Desensitization and Reprocessing* (EMDR) ainsi que son faible risque d'exacerbation des symptômes psychotiques des patients (van den Berg et al., 2015, 2016; van Minnen et al., 2016).

III. Approche psychopathologique : article n°6

III.1 Synthèse des résultats

Dans le sixième et dernier article (Article n°6) présenté dans cette thèse, nous avons conduit une revue de la littérature internationale portant sur les liens entre traumatismes infantiles, processus dissociatifs, et troubles psychotiques.

Nous avons d'abord présenté des modèles psychologiques faisant des liens entre l'exposition à des expériences infantiles traumatiques et la survenue et le maintien de troubles psychotiques. Leurs limites nous ont amené à nous tourner vers un autre modèle issu du champ des psychotraumatismes : la théorie de la dissociation structurelle de la personnalité (van der Hart, Nijenhuis, & Steele, 2010). Nous en avons présenté les points importants : (i) la dissociation structurelle de la personnalité est un élément central du trauma, (ii) elle est comprise comme un échec de la synthèse ou de la réalisation d'événements, (iii) une de ses conséquences est la formation de parties apparemment normale (PAN) et émotionnelle (PE). Les symptômes ou processus dissociatifs se distinguent selon qu'ils sont psychoformes (e.g. amnésie, flashbacks) ou somatoformes (paralysie, douleurs inexplicables par une affection médicale) d'une part, et selon qu'ils sont positifs (e.g. flashbacks, douleurs inexplicables) ou négatifs (e.g. amnésie, paralysie).

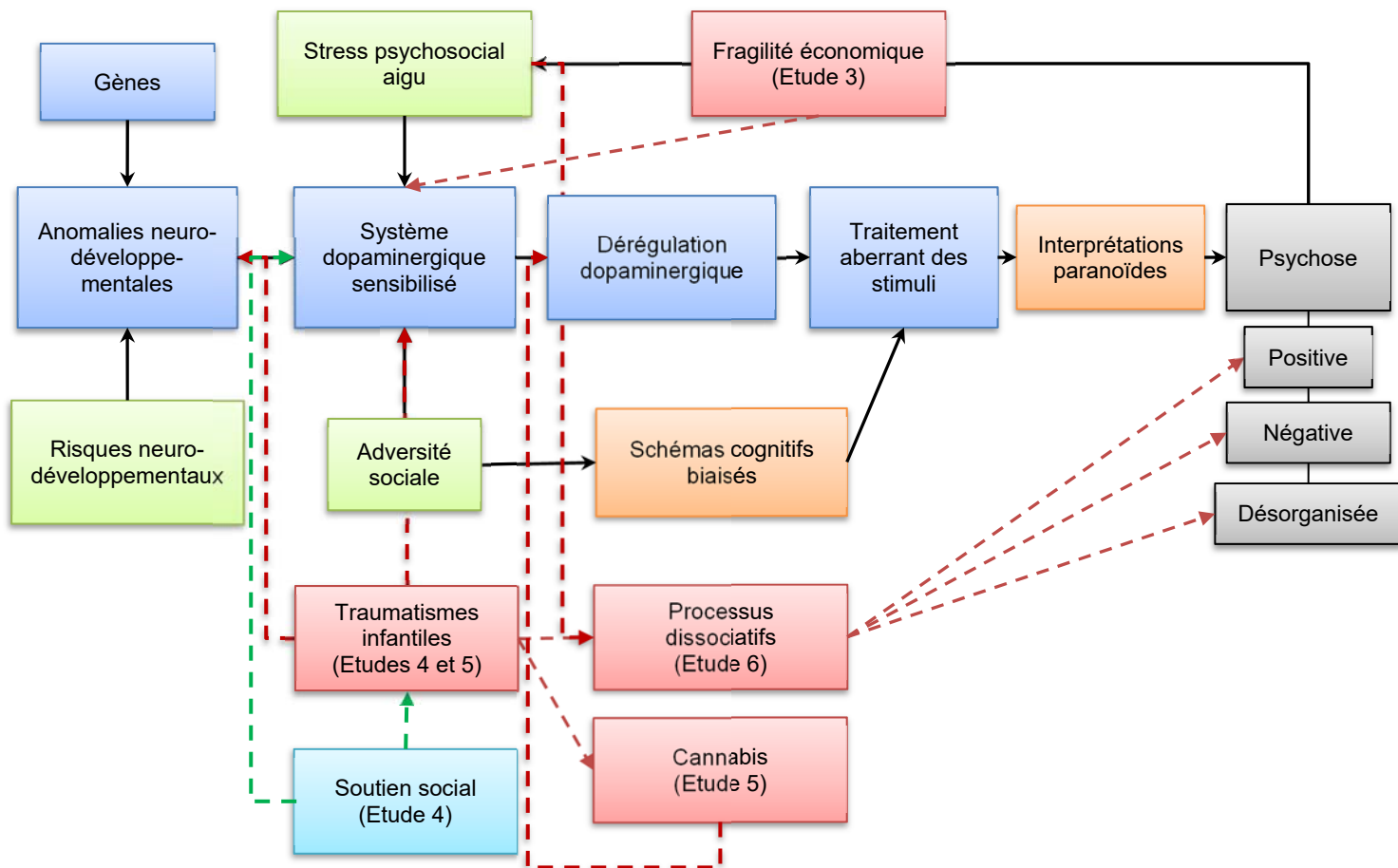
Nous nous sommes ensuite servi de la théorie de la dissociation structurelle de la personnalité comme d'une grille de lecture psychopathologique des symptômes psychotiques. Nous avons montré des liens entre les quatre types de processus dissociatifs et certains symptômes psychotiques. Dans ce cadre, les processus psychoformes positifs seraient à l'origine de symptômes psychotiques positifs évoquant les symptômes schneidériens tels que des hallucinations auditives ou certains types d'idées délirantes (e.g. délire de contrôle, persécution, insertion de la pensée). Les processus psychoformes négatifs, quant à eux, seraient en lien avec des symptômes psychotiques négatifs, comme l'émoussement ou l'anesthésie affectifs. Les processus somatoformes positifs correspondraient à des hallucinations cenesthésiques ou des sensations imposées. Enfin, les processus somatoformes négatifs seraient principalement liés à la formation de symptômes catatoniques.

III.2 Discussion, limites et perspectives

Les potentielles implications de processus dissociatifs dans la survenue et le maintien de troubles psychotiques offre l'opportunité de porter de nouveaux regards théorique, clinique et thérapeutique sur la survenue de troubles psychotiques et leur maintien.

Nous présentons dans la Figure 15 l'intégration des résultats de l'Etude n°6 au modèle socio-développemental-cognitif et, plus globalement, nous présentons un résumé des résultats de nos cinq autres études présentées plus haut. Nous répondons ainsi à notre second objectif.

Figure 15. Modèle socio-développemental-cognitif intégrant les résultats de nos études



Les flèches en pointillés représentent les liens mis en avant par nos résultats (flèches rouges : facteur de risque ; flèches vertes : facteur de protection)

La principale mise à jour est l'intégration des processus dissociatifs. Dans notre dernière étude, nous avons apporté des éléments de preuve tendant à montrer l'implication de plusieurs d'entre eux dans la survenue des trois dimensions de symptômes psychotiques (e.g. processus psychoformes positifs et hallucinations acoustico-verbales).

Nous avons par ailleurs évoqué plus haut un rapprochement de la théorie de la dissociation structurelle de la personnalité et le modèle de la sensibilisation. Au fur et à mesure des expositions à des stress aigus psychosociaux (cf. Figure 15, page 179), la survenue de processus dissociatifs pour y faire face au stress pourrait être exacerbée. *In fine*, ces processus, survenant initialement dans des contextes de stress aigu, pourraient faire partie intégrante du fonctionnement psychologique d'individus chroniquement et sévèrement traumatisés durant leur enfance, les rendant particulièrement vulnérables à des rechutes.

Bien que n'expliquant par la survenue de tous les symptômes psychotiques (e.g. certains symptômes catatoniques, symptômes ou troubles mieux expliqués par une affection médicale), la théorie de la dissociation structurelle de la personnalité répond à certaines des limites soulevées plus haut. Elle offre une explication de la survenue des trois dimensions de symptômes, et donne une place plus importante aux modèles psychologiques.

Cependant, les hypothèses que nous développons dans l'Etude n°6 se heurtent aux limites des travaux s'intéressant aux liens entre les traumatismes infantiles et les troubles psychotiques. A moins de mener des suivis de cohortes, nous ne pouvons pas nous prononcer sur d'éventuels liens de causalité. De plus, la nature transversale et rétrospective des travaux les expose aux biais de rappel déjà évoqués à plusieurs reprises. Enfin, une autre limite émerge, plus propre à l'étude des liens entre processus dissociatifs et troubles psychotiques. Il s'agit de chevauchements de certains symptômes, observables dans les deux types de troubles (e.g. hallucinations acoustico-verbales).

Par ailleurs, même si beaucoup de patients rapportent avoir été confrontés à au moins une expérience traumatique au cours de leur vie, cette expérience pouvant être le premier épisode psychotique en lui-même, ce n'est pas le cas de tous les patients. Ce modèle n'est donc pas applicable à l'ensemble des patients souffrant de troubles psychotiques. Selon le principe d'équifinalité, et les modèles GxE de l'étiopathogénie des troubles psychotiques, la survenue de ces troubles est complexe et dépendante de facteurs biologiques, psychologiques et sociaux.

Il convient de garder à l'esprit d'autres hypothèses étiologiques et de poursuivre l'exploration des différentes voies impliquées dans la survenue et le maintien de ces troubles. Cette démarche offre l'opportunité d'intégrer des données issues de différentes disciplines concernées par les effets du stress chez les humains (e.g. psychologie, psychiatrie, neurologie, endocrinologie, immunologie, cardiologie, génétique, épidémiologie) en vue d'intégrer dans des modèles étiopathogéniques des facteurs de risque biologiques et environnementaux, et surtout des processus issus de ces disciplines e qui, ensemble, offriraient une meilleure compréhension de la survenue et du maintien des troubles psychotiques.

IV. Perspectives thérapeutiques et de recherche

IV.1 Vers de nouvelles prises en charge des troubles psychotiques ?

Nous avons montré tout au long de ce travail de thèse l'implication de facteurs de risque environnementaux populationnels et individuels dans la survenue et le maintien de troubles psychotiques. Ces résultats ouvrent de nouvelles perspectives thérapeutiques.

Au niveau populationnel, nous rappelons l'intérêt de prendre en compte le niveau de fragilité économique à l'échelle infra-communale (i.e. à l'échelle des quartiers) pour assurer une répartition des ressources dédiées à la santé mentale congruente avec les besoins populationnels. Les résultats de nos études épidémiologiques (Etudes n°1, 2, et 3) montrent le besoin plus de structures dans des zones défavorisées économiquement. Par ailleurs, nous avons montré l'implication de la privation économique dans l'accroissement du risque de rechute. Les cliniciens devraient prêter une attention particulière aux personnes vivant au sein de zones défavorisées dont ils assurent le suivi.

Au niveau individuel, nos résultats nous ont permis, comme d'autres l'ont fait avant nous (Varese, Smeets et al., 2012), d'identifier les traumatismes infantiles comme facteur de risque pour les troubles psychotiques. Ces résultats appellent des mesures de prévention à différents niveaux.

Des mesures de prévention primaire sont souhaitables pour éviter l'exposition à d'éventuelles violences, d'où qu'elles surviennent (e.g. foyer de l'enfant, à l'école, dans le cadre d'activités extra-scolaires). Il peut s'agir d'interventions psychosociales (e.g. travail d'assistants de services sociaux, travail d'accompagnement à la parentalité, formation des professionnels travaillant auprès d'enfants aux conséquences de l'exposition à des expériences traumatiques) menées en vue d'un meilleur dépistage et d'une prise en charge la plus précoce possible. Les résultats de l'Etude n°4 ont montré l'importance de la présence d'un soutien social de qualité comme facteur de protection contre les troubles psychotiques. Favoriser des interactions de qualité, chaleureuses, et bienveillantes entre les enfants mais aussi entre les enfants et des adultes de confiance (le plus souvent, les parents, mais aussi des professeurs, ou encore des éducateurs) permettrait aux enfants d'avoir à leur disposition une base de soutien social suffisante pour faire face plus aisément à des expériences potentiellement traumatiques.

Après la survenue des troubles, des mesures de prévention secondaire et tertiaire sont également à mettre en place. Premièrement, les cliniciens devraient s'enquérir systématiquement d'éventuelles expositions à des expériences infantiles traumatiques chez les personnes souffrant d'un premier épisode psychotique et accueillies dans des services de psychiatrie (Read & Hammersley, 2007). Les résultats de l'Etude n°5 montrent que si un patient a été victime de telles expériences, il risque d'être affecté de symptômes psychotiques plus sévères, d'être réhospitalisé plus souvent, d'avoir un moins bon fonctionnement global et une moins bonne qualité de vie subjective que s'il n'y avait pas été exposé. Les cliniciens disposent aujourd'hui, en plus des traitements antipsychotiques classiquement proposés, d'autres outils pour réduire le risque de rechute et d'exacerbation des symptômes psychotiques, parmi lesquels les psychothérapies centrées sur le traumatisme. L'usage de telles thérapies a longtemps suscité des réticences des thérapeutes, inquiets d'exacerber les symptômes des patients souffrant de troubles psychotiques. Cependant, une série d'étude sortie récemment et portant sur l'efficacité et la sécurité de la thérapie *Eye Movement Desensitization and Reprocessing* (EMDR) a apporté de nouveaux éléments rassurants. Les auteurs ont observé une réduction des symptômes de l'état de stress post-traumatique plus importante chez les patients avec traitement *versus* sur liste d'attente (van den Berg et al., 2015; van Minnen et al., 2016), moins d'exacerbation des symptômes d'ESPT et psychotiques chez les patients bénéficiant d'une thérapie centrée sur les traumatismes par rapport aux patients sur liste d'attente. Au cours de la thérapie, les symptômes psychotiques ont perdu de leur intensité. Ces résultats offrent un espoir pour les patients souffrant de troubles psychotiques et victimes d'expériences infantiles traumatiques et viennent étayer l'hypothèse que nous avons proposée dans l'Etude n°6 selon laquelle des processus dissociatifs sont impliqués dans la survenue et le maintien de symptômes psychotiques.

Nos résultats ont également montré que la présence d'un diagnostic de trouble lié à l'usage de cannabis est associée à une moins bonne adhésion au traitement, un facteur de risque important pour la rechute des troubles psychotiques. Les cliniciens devraient poursuivre le travail d'information sur les effets délétères de la consommation de cannabis et proposer aux patients un suivi avec une équipe spécialisée en addictologie.

Il est aussi important, pour les cliniciens comme pour les chercheurs, de mener des évaluations des comorbidités psychiatriques chez les personnes ayant initialement reçu un diagnostic de trouble psychotique, et de considérer des diagnostics différentiels, notamment pour ce qui concerne les troubles dissociatifs. Ces derniers sont parfois confondus avec des troubles psychotiques (International Society for the Study of Trauma and Dissociation, 2011). Parmi les

conséquences pour ces patients, notons la mise en place de traitements antipsychotiques qui seront probablement peu efficaces, un retard dans la mise en place d'une psychothérapie, le traitement de choix pour les troubles dissociatifs, et une probable errance diagnostique et un temps plus long passé au sein de services de psychiatrie.

Les chercheurs devraient aussi garder en tête ce diagnostic différentiel. Une répartition des participants au sein de groupes de patients se basant sur des définitions claires des troubles psychotiques et dissociatifs assure la formation de groupes cliniquement homogènes et permet d'éviter des biais méthodologiques (e.g. augmentation de la variance liée à des groupes hétérogènes). L'utilisation d'outils standardisés comme le *Structured Clinical Interview for DSM-IV Dissociative Disorders – Revised* (Steinberg, 2000) pourrait répondre à ces limites.

IV.2 Recherches à venir

Nos résultats ouvrent de nouvelles pistes de recherche.

Une première série de travaux consistera à tester les hypothèses proposées dans l'Etude n°6 concernant des liens spécifiques entre des processus dissociatifs et des symptômes psychotiques. Pour ce faire, nous nous appuierons sur des données recueillies dans le cadre du Programme Hospitalier de Recherche Clinique (PHRC) intitulé « Influence des facteurs environnementaux sur la prévalence, le risque et les manifestations cliniques de la schizophrénie », dont le principal centre d'investigation est l'hôpital Albert Chenevier de Créteil. Les données sont recueillies auprès de patients affectés d'un trouble psychotique non-affectif et de participants contrôles sans antécédents d'un tel trouble.

Nous souhaitons par ailleurs explorer les liens entre les antécédents de traumatismes infantiles et la santé somatique à l'âge adulte chez des personnes souffrant de troubles psychotiques. Nous émettons l'hypothèse que de tels antécédents seront associés avec des comorbidités somatiques plus nombreuses et plus sévères. Les données récoltées dans le cadre du réseau des Centres Experts Schizophrénie, coordonnés par la fondation FondaMental, nous permettront de tester cette hypothèse. Si les données vont dans son sens, ce travail nous permettra de mieux appréhender les processus impliqués dans la survenue et le maintien des comorbidités somatiques observées chez les patients affectés d'un trouble psychotique (e.g. processus immuno-inflammatoires, métaboliques) et pourrait ouvrir la voie à de nouvelles modalités thérapeutiques. Il apportera aussi des éléments de preuve supplémentaires en faveur d'une collaboration plus étroite entre les médecins de spécialités où la confrontation à des événements

de vie stressants ont été identifiés comme facteur de risque (e.g. psychiatres, endocrinologues, immunologistes, neurologues, cardiologues), mais aussi des spécialistes d'autres disciplines (e.g. psychologues, généticiens, épidémiologistes). Ces collaborations ouvriraient la voie à des prises en charge individualisées.

Dans ce travail de thèse, nous nous sommes penché sur des facteurs de risque environnementaux principalement sociaux (e.g. fragilité économique au sein des quartiers, traumatismes infantiles). En revanche, nous avons très peu évoqué de facteurs physiques (e.g. niveau d'urbanisation, pollution de l'air, de l'eau, des sols, exposition à des métaux lourds). Ces facteurs pourraient participer à la formation de perturbations précoces du système nerveux central décrites dans le modèle socio-développemental-cognitif. De nouvelles études pourraient tester cette hypothèse.

Plusieurs auteurs ont proposé l'idée que les troubles psychotiques constituent la partie la plus sévère d'un continuum appelé le *phénotype psychotique étendu* et qui inclut des manifestations psychotiques infra-cliniques telles que des traits de personnalité schizotypique ou des expériences psychotiques isolées (van Os & Linscott, 2012; van Os & Reininghaus, 2016). Leur étude présente plusieurs avantages. Par exemple, la confusion entre des facteurs de risque et des facteurs de maintien, comme la discrimination, n'a pas lieu d'être ; l'étude des manifestations psychotiques infra-cliniques permet aussi d'investiguer l'implication de processus psychologiques dans leur formation alors que ces investigations seraient gênées par des symptômes psychotiques sévères, la détresse émotionnelle associée, ou encore les stratégies pour y faire face (Barrantes-Vidal, Grant, & Kwapil, 2015). Afin d'affiner les modèles étiopathogéniques des manifestations et des troubles psychotiques, nous souhaitons donc étendre nos travaux à l'ensemble du phénotype psychotique étendu. Pour ce faire, nous nous appuierons sur les données issues d'un projet de recherche mené en population générale et grâce auquel des données concernant l'exposition à divers facteurs de risque environnementaux des troubles et des manifestations psychotiques (dont les traumatismes infantiles) ont été recueillies. Si nous parvenons à mettre en évidence des liens entre ces manifestations et l'exposition à des expériences infantiles traumatiques, nous aurons des arguments supplémentaires en faveur de la mise en place de mesure de prévention primaire.

Conclusion

En conclusion, notre travail nous a permis de tester certains aspects des modèles socio-développemental-cognitif et de la sensibilisation. Nous y présentons des résultats indiquant l'implication de facteurs de risque environnementaux populationnels et individuels dans la survenue et le maintien des troubles psychotiques. L'exposition à ces facteurs de risque, et notamment à des expériences infantiles traumatiques, a des effets délétères aux niveaux social, clinique et psychopathologique. Nous avons limité nos investigations à ces niveaux mais il est fort probable que ces expériences aient des conséquences délétères au niveau physiologique.

L'approche bio-psycho-sociale de ce travail nous a permis d'appréhender les effets d'adversités sociales sur la survenue et le maintien de troubles psychotiques.

Les résultats de nos travaux épidémiologiques suggèrent que le niveau de fragilité économique à un niveau infra-communal influent la répartition des cas prévalents des troubles psychotiques mais pas celle des cas incidents, ce qui est cohérent avec l'hypothèse de la déviance sociale.

L'exposition à des expériences infantiles traumatiques constitue à la fois un facteur de risque robuste et un facteur modificateur des troubles psychotiques. Au niveau clinique, les traumatismes infantiles augmentent les risques de développer un trouble psychotique d'une part, que le cours de la maladie soit défavorable d'autre part, avec également un retentissement psychosocial plus important. La présence de soutien social est un facteur de protection solide.

Au niveau psychopathologique, l'exposition précoce et répétée à des expériences stressantes entraîne le même phénomène de sensibilisation déjà observé au niveau physiologique. Lorsque que l'intensité de l'expérience stressante dépasse les capacités d'intégration de l'individu, il se dissocie. Nous avons proposé que des processus dissociatifs sont des médiateurs de la relation entre traumatismes infantiles et troubles psychotiques.

Nos travaux ouvrent la voie à de nouvelles recherches. Tout d'abord, il est important de poursuivre le test de différents niveaux du modèle socio-développemental-cognitif original. Nous poursuivons les investigations concernant plusieurs aspects des liens entre traumatismes infantiles, processus dissociatifs et troubles psychotiques.

D'abord, nous souhaitons tester les hypothèses émises dans l'Etude n°6 concernant les liens entre processus dissociatifs et symptômes psychotiques. Ensuite, nous souhaitons déterminer les effets des traumatismes infantiles sur la santé somatique chez des patients souffrant de troubles psychotiques. Une meilleure connaissance de ces liens aura des retombées non-

négligeables sur les modalités de prise en charge psychologique et médicale (i.e. psychiatrique et d'autres spécialités) des patients souffrant de troubles psychotiques et exposés à des expériences traumatiques tôt dans leur vie.

Enfin, nous souhaitons étendre nos variables d'intérêt en étudiant les liens entre des expositions à des expériences traumatiques et la survenue de manifestations psychotiques infra-cliniques (i.e. manifestations schizotypiques). Les travaux menés en population générale permettent de s'affranchir de certaines limites inhérentes aux recherches chez les patients.

Nos travaux ont également des retombées importantes en termes de pratique clinique et thérapeutique. A un niveau populationnel, ils montrent l'intérêt de prendre en compte les caractéristiques du lieu de vie des patients pour une distribution géographique des ressources allouées à la santé mentale correspondant aux besoins des habitants. Au niveau individuel, ils pointent la nécessité pour le clinicien de s'enquérir des antécédents traumatiques de tous les patients qu'il rencontre, et ce, pour plusieurs raisons. D'abord, cette évaluation permet d'identifier la présence d'un facteur de risque et de maintien des troubles. Deuxièmement, la littérature a montré que l'exposition à des traumatismes infantiles est associée à un risque accru de comorbidités psychiatriques, addictives et somatiques. Sachant cela, les soignant travaillant auprès de patients souffrant de troubles psychotiques peuvent mener un travail de prévention (primaire, secondaire ou tertiaire) concernant les comorbidités. Pour toutes ces raisons, la prise en charge des patients souffrant de troubles psychotiques se doit d'être pluridisciplinaire et ne pas se limiter aux seules interventions des psychiatres, psychologues, infirmiers, aide-soignants, et assistants de service social travaillant au sein des services de psychiatrie. Elle doit aussi inclure des médecins d'autres spécialités, des psychomotriciens, des ergothérapeutes qui puissent accompagner les patients sur les différents aspects de leurs troubles, au-delà de leurs symptômes.

Nous appelons aussi nos collègues cliniciens à se former à la clinique particulière de la dissociation traumatique afin de pouvoir identifier ces processus lorsque des patients les présentent, encore une fois en vue de proposer une prise en charge congruente, notamment une psychothérapie centrée sur les psychotraumatismes (e.g. EMDR). Ce type d'intervention permettrait au patient de moins recourir à des processus dissociatifs pour faire face à des événements stressants, d'amorcer une désensibilisation des systèmes physiologiques affectés par ces événements, de réduire la sévérité des symptômes psychotiques afin que les patients puissent jouir d'une meilleure santé et d'une meilleure qualité de vie.

Bibliographie

- Ackner, S., Skeate, A., Patterson, P., & Neal, A. (2013). Emotional Abuse and Psychosis: A Recent Review of the Literature. *Journal of Aggression, Maltreatment & Trauma*, 22(9), 1032-1049. <https://doi.org/10.1080/10926771.2013.837132>
- Ajnakina, O., Trotta, A., Oakley-Hannibal, E., Di Forti, M., Stilo, S. A., Kolliakou, A., ... Fisher, H. L. (2016). Impact of childhood adversities on specific symptom dimensions in first-episode psychosis. *Psychological Medicine*, 46(02), 317-326. <https://doi.org/10.1017/S0033291715001816>
- Aleman, A., Kahn, R. S., & Selten, J.-P. (2003). Sex differences in the risk of schizophrenia: evidence from meta-analysis. *Archives of General Psychiatry*, 60(6), 565-571. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.60.6.565>
- Allardyce, J., & Boydell, J. (2006). The wider social environment and schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 32(4), 592-598. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbl008>
- Allardyce, J., Gilmour, H., Atkinson, J., Rapson, T., Bishop, J., & McCreadie, R. G. (2005). Social fragmentation, deprivation and urbanicity: relation to first-admission rates for psychoses. *The British Journal of Psychiatry*, 187(5), 401-406.
- Álvarez, M.-J., Roura, P., Osés, A., Foguet, Q., Solà, J., & Arrufat, F.-X. (2011). Prevalence and Clinical Impact of Childhood Trauma in Patients With Severe Mental Disorders: *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 199(3), 156-161. <https://doi.org/10.1097/NMD.0b013e31820c751c>
- Amad, A., Guardia, D., Salleron, J., Thomas, P., Roelandt, J.-L., & Vaiva, G. (2013). Increased prevalence of psychotic disorders among third-generation migrants: results from the French Mental Health in General Population survey. *Schizophrenia Research*, 147(1), 193-195. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2013.03.011>
- American Psychiatric Association. (2000). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (4th ed., text rev.)*. Washington, DC: Author.
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5 (5th ed)*. Washington, D.C: American Psychiatric Association.
- Amr, M., El-Wasify, M., Amin, T., & Roy, A. (2010). Childhood trauma in Egyptian patients with Schizophrenia: A cry over Nile. *Schizophrenia Research*, 124, 242-243. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2010.08.042>
- Andreasen, N. C. (2000). Schizophrenia: the fundamental questions. *Brain Research Reviews*, 31, 106-112. [https://doi.org/10.1016/S0165-0173\(99\)00027-2](https://doi.org/10.1016/S0165-0173(99)00027-2)

- Appiah-Kusi, E., Fisher, H. L., Petros, N., Wilson, R., Mondelli, V., Garety, P. A., ... Bhattacharyya, S. (2017). Do cognitive schema mediate the association between childhood trauma and being at ultra-high risk for psychosis? *Journal of Psychiatric Research*, 88, 89-96. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2017.01.003>
- Banerjee, S., Carlin, B. P., & Gelfand, A. E. (2003). *Hierarchical Modeling and Analysis for Spatial Data* (1 edition). Boca Raton, Fla.: Chapman and Hall/CRC.
- Barbeito, S., Vega, P., Ruiz de Azúa, S., Saenz, M., Martinez-Cengotitabengoa, M., González-Ortega, I., ... González-Pinto, A. (2013). Cannabis use and involuntary admission may mediate long-term adherence in first-episode psychosis patients: a prospective longitudinal study. *BMC Psychiatry*, 13, 326. <https://doi.org/10.1186/1471-244X-13-326>
- Barnes, A. L., Murphy, M. E., Fowler, C. A., & Rempfer, M. V. (2012). Health-Related Quality of Life and Overall Life Satisfaction in People with Serious Mental Illness. *Schizophrenia Research and Treatment*, 2012, 1-6. <https://doi.org/10.1155/2012/245103>
- Barrantes-Vidal, N., Grant, P., & Kwapil, T. R. (2015). The Role of Schizotypy in the Study of the Etiology of Schizophrenia Spectrum Disorders. *Schizophrenia Bulletin*, 41(suppl 2), S408-S416. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbu191>
- Barrowclough, C., Gregg, L., Lobban, F., Bucci, S., & Emsley, R. (2015). The Impact of Cannabis Use on Clinical Outcomes in Recent Onset Psychosis. *Schizophrenia Bulletin*, 41(2), 382-390. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbu095>
- Bateson, G., Jackson, D. D., Haley, J., & Weakland, J. (1956). Toward a theory of schizophrenia. *Behavioral Science*, 1(4), 251-264. <https://doi.org/10.1002/bs.3830010402>
- Baudin, G., Godin, O., Lajnef, M., Aouizerate, B., Berna, F., Brunel, L., ... Schürhoff, F. (2016). Differential effects of childhood trauma and cannabis use disorders in patients suffering from schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 175(1-3), 161-167. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2016.04.042>
- Baudin, G., Szoke, A., Richard, J.-R., Pelissolo, A., Leboyer, M., & Schürhoff, F. (2017). Childhood trauma and psychosis: Beyond the association. *Child Abuse & Neglect*, 72, 227-235. <https://doi.org/10.1016/j.chiabu.2017.08.003>
- Bendall, S., Alvarez-Jimenez, M., Hulbert, C. A., McGorry, P. D., & Jackson, H. J. (2012). Childhood trauma increases the risk of post-traumatic stress disorder in response to first-

- episode psychosis. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 46(1), 35-39. <https://doi.org/10.1177/0004867411430877>
- Bengtsson-Tops, A., & Ehliasson, K. (2012). Victimization in individuals suffering from psychosis: a Swedish cross-sectional study. *Journal of Psychiatric and Mental Health Nursing*, 19(1), 23-30. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2850.2011.01749.x>
- Bentall, R., & Fernyhough, C. (2008). Social Predictors of Psychotic Experiences: Specificity and Psychological Mechanisms. *Schizophrenia Bulletin*, 34(6), 1012-1020. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbn103>
- Bentall, R. P., Baker, G. A., & Havers, S. (1991). Reality monitoring and psychotic hallucinations. *British Journal of Clinical Psychology*, 30(3), 213-222. <https://doi.org/10.1111/j.2044-8260.1991.tb00939.x>
- Bentall, R. P., Corcoran, R., Howard, R., Blackwood, N., & Kinderman, P. (2001). Persecutory delusions: a review and theoretical integration. *Clinical psychology review*, 21(8), 1143–1192.
- Bentall, R. P., de Sousa, P., Varese, F., Wickham, S., Sitko, K., Haarmans, M., & Addington, J. (2014). From adversity to psychosis: pathways and mechanisms from specific adversities to specific symptoms. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 49(7), 1011-1022. <https://doi.org/10.1007/s00127-014-0914-0>
- Berens, A. E., Jensen, S. K. G., & Nelson III, C. A. (2017). Biological embedding of childhood adversity: from physiological mechanisms to clinical implications. *BMC Medicine*, 15. <https://doi.org/10.1186/s12916-017-0895-4>
- Bernstein, D. P., Stein, J. A., Newcomb, M. D., Walker, E., Pogge, D., Ahluvalia, T., ... Zule, W. (2003). Development and validation of a brief screening version of the Childhood Trauma Questionnaire. *Child Abuse & Neglect*, 27(2), 169-190. [https://doi.org/10.1016/S0145-2134\(02\)00541-0](https://doi.org/10.1016/S0145-2134(02)00541-0)
- Berry, K., Barrowclough, C., & Wearden, A. (2008). Attachment theory: A framework for understanding symptoms and interpersonal relationships in psychosis. *Behaviour Research and Therapy*, 46(12), 1275-1282. <https://doi.org/10.1016/j.brat.2008.08.009>
- Bertolino, F., Racugno, W., & Moreno, E. (2000). Bayesian Model Selection Approach to Analysis of Variance Under Heteroscedasticity. *Journal of the Royal Statistical Society: Series D (The Statistician)*, 49(4), 495-502. <https://doi.org/10.1111/1467-9884.00249>
- Bhavsar, V., Boydell, J., Murray, R., & Power, P. (2014). Identifying aspects of neighbourhood deprivation associated with increased incidence of schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 156(1), 115-121. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2014.03.014>

- Bifulco, A., Brown, G. W., & Harris, T. O. (1994). Childhood Experience of Care and Abuse (CECA): A Retrospective Interview Measure. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 35(8), 1419-1435. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.1994.tb01284.x>
- Bleuler, E. (1911). *Dementia Praecox ou Groupe des schizophrénies*. Paris: Epel Editions.
- Bonoldi, I., Simeone, E., Rocchetti, M., Codjoe, L., Rossi, G., Gambi, F., ... Fusar-Poli, P. (2013). Prevalence of self-reported childhood abuse in psychosis: A meta-analysis of retrospective studies. *Psychiatry Research*, 210(1), 8-15. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2013.05.003>
- Bourque, F., van der Ven, E., & Malla, A. (2011). A meta-analysis of the risk for psychotic disorders among first- and second-generation immigrants. *Psychological Medicine*, 41(5), 897-910. <https://doi.org/10.1017/S0033291710001406>
- Bowlby, J. (1973). *Separation: anxiety and anger*. New York: Basic Books.
- Boydell, J., Van Os, J., McKenzie, K., Allardyce, J., Goel, R., McCreadie, R. G., & Murray, R. M. (2001). Incidence of schizophrenia in ethnic minorities in London: ecological study into interactions with environment. *Bmj*, 323(7325), 1336.
- Boydell, J., van Os, J., McKenzie, K., & Murray, R. M. (2004). The association of inequality with the incidence of schizophrenia--an ecological study. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 39(8), 597-599. <https://doi.org/10.1007/s00127-004-0789-6>
- Braehler, C., Holowka, D., Brunet, A., Beaulieu, S., Baptista, T., Debruille, J., ... King, S. (2005). Diurnal cortisol in schizophrenia patients with childhood trauma. *Schizophrenia Research*, 79(2-3), 353-354. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2004.07.007>
- Braehler, C., Valiquette, L., Holowka, D., Malla, A. K., Joobar, R., Ciampi, A., ... King, S. (2013). Childhood trauma and dissociation in first-episode psychosis, chronic schizophrenia and community controls. *Psychiatry Research*, 210(1), 36-42. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2013.05.033>
- Brennand, K., Simone, A., Tran, N., & Gage, F. (2012). Modeling psychiatric disorders at the cellular and network levels. *Molecular psychiatry*, 17(12), 1239-1253. <https://doi.org/10.1038/mp.2012.20>
- Brookwell, M. L., Bentall, R. P., & Varese, F. (2013). Externalizing biases and hallucinations in source-monitoring, self-monitoring and signal detection studies: a meta-analytic review. *Psychological Medicine*, 43(12), 2465-2475. <https://doi.org/10.1017/S0033291712002760>
- Brown, A. S. (2011). The environment and susceptibility to schizophrenia. *Progress in Neurobiology*, 93(1), 23-58. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2010.09.003>

- Brown, A. S., & Derkits, E. J. (2010). Prenatal Infection and Schizophrenia: A Review of Epidemiologic and Translational Studies. *The American journal of psychiatry*, 167(3), 261-280. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2009.09030361>
- Brunetti, P. M. (1975). Rural Vacluse: Two Surveys on the Prevalence of Mental Disorders. Summary of Data. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 52(S263), 12-15. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1975.tb02279.x>
- Byrne, N., Regan, C., & Howard, L. (2005). Administrative registers in psychiatric research: a systematic review of validity studies. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 112(6), 409-414. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2005.00663.x>
- Callcott, P., Standart, S., & Turkington, D. (2004). Trauma within psychosis: Using a CBT model for PTSD in psychosis. *Behavioural and Cognitive Psychotherapy*, 32(02), 239–244. <https://doi.org/10.1017/S1352465804001249>
- Cameron, A. C., & Trivedi, P. K. (2013). *Regression Analysis of Count Data* (2 edition). Cambridge: Cambridge University Press.
- Cannon, M., Jones, P. B., & Murray, R. M. (2002). Obstetric complications and schizophrenia: historical and meta-analytic review. *American Journal of Psychiatry*, 159(7), 1080–1092.
- Cantor-Graae, E. (2007). The Contribution of Social Factors to the Development of Schizophrenia: A Review of Recent Findings. *The Canadian Journal of Psychiatry*, 52(5), 277-286. <https://doi.org/10.1177/070674370705200502>
- Cantor-Graae, E., & Selten, J.-P. (2005). Schizophrenia and migration: a meta-analysis and review. *The American Journal of Psychiatry*, 162(1), 12-24. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.162.1.12>
- Caria, A., Roelandt, J. L., Bellamy, V., & Vandeborre, A. (2010). «Santé Mentale en Population Générale: Images et Réalités (Smpg)»: Présentation de La méthodologie d'enquête. *L'Encéphale*, 36(3), 1–6.
- Carlson, E. B., Putnam, F. W., Ross, C. A., Torem, M., Coons, P., Dill, D. L., ... Braun, B. G. (1993). Validity of the Dissociative Experiences Scale in screening for multiple personality disorder: a multicenter study. *The American Journal of Psychiatry*, 150(7), 1030-1036. <https://doi.org/10.1176/ajp.150.7.1030>
- Carpenter, G. L., & Stacks, A. M. (2009). Developmental effects of exposure to Intimate Partner Violence in early childhood: A review of the literature. *Children and Youth Services Review*, 31(8), 831-839. <https://doi.org/10.1016/j.childyouth.2009.03.005>

- Carr, C. P., Martins, C. M. S., Stingel, A. M., Lemgruber, V. B., & Juruena, M. F. (2013). The Role of Early Life Stress in Adult Psychiatric Disorders: A Systematic Review According to Childhood Trauma Subtypes. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 201(12), 1007-1020. <https://doi.org/10.1097/NMD.0000000000000049>
- Caspi, A., Moffitt, T. E., Cannon, M., McClay, J., Murray, R., Harrington, H., ... 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. *Biological Psychiatry*, 57(10), 1117-1127. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.01.026>
- Castellini, G., Maggi, M., & Ricca, V. (2014). Childhood Sexual Abuse and Psychopathology. In G. Corona, E. A. Jannini, & M. Maggi (Éd.), *Emotional, Physical and Sexual Abuse* (p. 71-91). Springer International Publishing. Consulté à l'adresse http://link.springer.com.gate2.inist.fr/chapter/10.1007/978-3-319-06787-2_6
- Cicchetti, D., Hetzel, S., Rogosch, F. A., Handley, E. D., & Toth, S. L. (2016). An investigation of child maltreatment and epigenetic mechanisms of mental and physical health risk. *Development and psychopathology*, 28(4 Pt 2), 1305-1317. <https://doi.org/10.1017/S0954579416000869>
- Clark, R. E. (1949). Psychoses, income, and occupational prestige. *The American Journal of Sociology*, 54(5), 433-440.
- Cliff, A., & Ord, K. (1972). Testing for Spatial Autocorrelation Among Regression Residuals. *Geographical Analysis*, 4(3), 267-284. <https://doi.org/10.1111/j.1538-4632.1972.tb00475.x>
- Cohen, C. I., Palekar, N., Barker, J., & Ramirez, P. M. (2012). The relationship between trauma and clinical outcome variables among older adults with schizophrenia spectrum disorders. *The American Journal of Geriatric Psychiatry: Official Journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*, 20(5), 408-415. <https://doi.org/10.1097/JGP.0b013e318211817e>
- Coldham, E. L., Addington, J., & Addington, D. (2002). Medication adherence of individuals with a first episode of psychosis. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 106(4), 286-290.
- Collip, D., Myin-Germeys, I., & Van Os, J. (2008). Does the Concept of « Sensitization » Provide a Plausible Mechanism for the Putative Link Between the Environment and Schizophrenia? *Schizophrenia Bulletin*, 34(2), 220-225. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbm163>

- Compton, W. M., & Guze, S. B. (1995a). The neo-Kraepelinian revolution in psychiatric diagnosis. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 245(4-5), 196-201. <https://doi.org/10.1007/BF02191797>
- Compton, W. M., & Guze, S. B. (1995b). The neo-Kraepelinian revolution in psychiatric diagnosis. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 245(4-5), 196-201.
- Conus, P., Cotton, S., Schimmelmann, B. G., McGorry, P. D., & Lambert, M. (2010). Pretreatment and Outcome Correlates of Sexual and Physical Trauma in an Epidemiological Cohort of First-Episode Psychosis Patients. *Schizophrenia Bulletin*, 36(6), 1105-1114. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbp009>
- Cowles, M. K., & Carlin, B. P. (1996). Markov Chain Monte Carlo Convergence Diagnostics: A Comparative Review. *Journal of the American Statistical Association*, 91(434), 883-904. <https://doi.org/10.1080/01621459.1996.10476956>
- Croudace, T. J., Kayne, R., Jones, P. B., & Harrison, G. L. (2000). Non-linear relationship between an index of social deprivation, psychiatric admission prevalence and the incidence of psychosis. *Psychological Medicine*, 30(1), 177-185.
- Cutajar, M. C., Mullen, P. E., Ogloff, J. R., Thomas, S. D., Wells, D. L., & Spataro, J. (2010). Schizophrenia and other psychotic disorders in a cohort of sexually abused children. *Archives of general psychiatry*, 67(11), 1114–1119.
- Dannlowski, U., Stuhrmann, A., Beutelmann, V., Zwanzger, P., Lenzen, T., Grotegerd, D., ... Kugel, H. (2012). Limbic Scars: Long-Term Consequences of Childhood Maltreatment Revealed by Functional and Structural Magnetic Resonance Imaging. *Biological Psychiatry*, 71(4), 286-293. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2011.10.021>
- Dean, C. B. (1992). Testing for Overdispersion in Poisson and Binomial Regression Models. *Journal of the American Statistical Association*, 87(418), 451-457. <https://doi.org/10.1080/01621459.1992.10475225>
- Delay, J., Deniker, P., & Harl, J. M. (1952). [Therapeutic use in psychiatry of phenothiazine of central elective action (4560 RP)]. *Annales Medico-Psychologiques*, 110(2 1), 112-117.
- Dell, P. F. (2009). The phenomena of pathological dissociation. In P. F. Dell, J. A. O'Neil, P. F. Dell (Ed), & J. A. O'Neil (Ed) (Éd.), *Dissociation and the dissociative disorders: DSM-V and beyond*. (p. 225-237). New York, NY, US: Routledge/Taylor & Francis Group.
- Dell, P. F., & O'Neil, J. A. (2009). *Dissociation and the Dissociative Disorders: DSM-V and Beyond*. New York: Routledge.

- Dellucci, H. (2014). Psychotraumatologie centrée compétences. *Thérapie Familiale*, 35(2), 193. <https://doi.org/10.3917/tf.142.0193>
- Demjaha, A., Morgan, K., Morgan, C., Landau, S., Dean, K., Reichenberg, A., ... Dazzan, P. (2009). Combining dimensional and categorical representation of psychosis: the way forward for DSM-V and ICD-11? *Psychological Medicine*, 39(12), 1943. <https://doi.org/10.1017/S0033291709990651>
- Dhossche, D. M., Ross, C. A., & Stoppelbein, L. (2012). The role of deprivation, abuse, and trauma in pediatric catatonia without a clear medical cause. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 125(1), 25-32. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2011.01779.x>
- Di Forti, M., Iyegbe, C., Sallis, H., Kolliakou, A., Falcone, M. A., Paparelli, A., ... Murray, R. M. (2012). Confirmation that the AKT1 (rs2494732) genotype influences the risk of psychosis in cannabis users. *Biological Psychiatry*, 72(10), 811-816. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2012.06.020>
- Drewe, M., Drewe, J., & Riecher-Rossler, A. (2004). Cannabis and risk of psychosis. *Swiss Med Wkly*, 134(45-46), 659–663.
- Dudley, R., Taylor, P., Wickham, S., & Hutton, P. (2016). Psychosis, Delusions and the “Jumping to Conclusions” Reasoning Bias: A Systematic Review and Meta-analysis. *Schizophrenia Bulletin*, 42(3), 652-665. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbv150>
- Dufault, B., & Klar, N. (2011). The quality of modern cross-sectional ecologic studies: a bibliometric review. *American Journal of Epidemiology*, 174(10), 1101-1107. <https://doi.org/10.1093/aje/kwr241>
- Egerton, A., Valmaggia, L. R., Howes, O. D., Day, F., Chaddock, C. A., Allen, P., ... McGuire, P. (2016). Adversity in childhood linked to elevated striatal dopamine function in adulthood. *Schizophrenia Research*, 176(2-3), 171-176. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2016.06.005>
- Ehlert, U. (2013). Enduring psychobiological effects of childhood adversity. *Psychoneuroendocrinology*, 38(9), 1850-1857. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2013.06.007>
- Ellett, L., Freeman, D., & Garety, P. A. (2008). The psychological effect of an urban environment on individuals with persecutory delusions: the Camberwell walk study. *Schizophrenia Research*, 99(1-3), 77-84. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2007.10.027>
- European Network of National Networks studying Gene-Environment Interactions in Schizophrenia (EU-GEI). (2014). Identifying Gene-Environment Interactions in

- Schizophrenia: Contemporary Challenges for Integrated, Large-scale Investigations. *Schizophrenia Bulletin*, 40(4), 729-736. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbu069>
- Evans, G. J., Reid, G., Preston, P., Palmier-Claus, J., & Sellwood, W. (2015). Trauma and psychosis: The mediating role of self-concept clarity and dissociation. *Psychiatry Research*, 228(3), 626-632. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2015.04.053>
- Faber, G., Smid, H. G. O. M., Van Gool, A. R., Wunderink, L., van den Bosch, R. J., & Wiersma, D. (2012). Continued cannabis use and outcome in first-episode psychosis: data from a randomized, open-label, controlled trial. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 73(5), 632-638. <https://doi.org/10.4088/JCP.11m07069>
- Falissard, B., Loze, J.-Y., Gasquet, I., Duburc, A., de Beaurepaire, C., Fagnani, F., & Rouillon, F. (2006). Prevalence of mental disorders in French prisons for men. *BMC Psychiatry*, 6(1). <https://doi.org/10.1186/1471-244X-6-33>
- Faravelli, C., Mansueto, G., Palmieri, S., Lo Sauro, C., Rotella, F., Pietrini, F., & Fioravanti, G. (2017). Childhood Adversity, Cortisol Levels, and Psychosis: A Retrospective Investigation. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 205(7), 574-579. <https://doi.org/10.1097/NMD.0000000000000699>
- Faris, R. E. L., & Dunham, H. W. (1939). *Mental disorders in urban areas: an ecological study of schizophrenia and other psychoses*. Oxford, England: University Chicago Press. Consulté à l'adresse <http://psycnet.apa.org/record/1939-01453-000>
- Fearon, P., & Morgan, C. (2006). Environmental Factors in Schizophrenia: The Role of Migrant Studies. *Schizophrenia Bulletin*, 32(3), 405-408. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbj076>
- Felitti, V. J., Anda, R. F., Nordenberg, D. F., Williamson, D. F., Spitz, A. M., Edwards, V., ... Marks, J. S. (1998). Relationship of Childhood Abuse and Household Dysfunction to Many of the Leading Causes of Death in Adults: The Adverse Childhood Experiences (ACE) Study. *American Journal of Preventive Medicine*, 14(4), 245-258. [https://doi.org/10.1016/S0749-3797\(98\)00017-8](https://doi.org/10.1016/S0749-3797(98)00017-8)
- Ferdinand, R. F., Sondeijker, F., van der Ende, J., Selten, J.-P., Huizink, A., & Verhulst, F. C. (2005). Cannabis use predicts future psychotic symptoms, and vice versa. *Addiction*, 100(5), 612-618. <https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.2005.01070.x>
- Fergusson, D. M., Boden, J. M., & Horwood, L. J. (2008). The developmental antecedents of illicit drug use: Evidence from a 25-year longitudinal study. *Drug and Alcohol Dependence*, 96(1-2), 165-177. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2008.03.003>
- Fisher, H., Craig, T. K., Fearon, P., Morgan, K., Dazzan, P., Lappin, J., ... Morgan, C. (2011). Reliability and Comparability of Psychosis Patients' Retrospective Reports of

- Childhood Abuse. *Schizophrenia Bulletin*, 37(3), 546-553.
<https://doi.org/10.1093/schbul/sbp103>
- Fisher, H., Jones, P. B., Fearon, P., Craig, T. K., Dazzan, P., Morgan, K., ... Morgan, C. (2010). The varying impact of type, timing and frequency of exposure to childhood adversity on its association with adult psychotic disorder. *Psychological Medicine*, 40(12), 1967-1978. <https://doi.org/10.1017/S0033291710000231>
- Fisher, H. L., Appiah-Kusi, E., & Grant, C. (2012). Anxiety and negative self schemas mediate the association between childhood maltreatment and paranoia. *Psychiatry research*, 196(0). <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2011.12.004>
- Fisher, H., Morgan, C., Dazzan, P., Craig, T. K., Morgan, K., Hutchinson, G., ... Fearon, P. (2009). Gender differences in the association between childhood abuse and psychosis. *The British Journal of Psychiatry*, 194(4), 319-325. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.107.047985>
- Fowler, D., Freeman, D., Smith, B., Kuipers, E., Bebbington, P., Bashforth, H., ... Garety, P. (2006). The Brief Core Schema Scales (BCSS): psychometric properties and associations with paranoia and grandiosity in non-clinical and psychosis samples. *Psychological Medicine*, null(06), 749-759. <https://doi.org/10.1017/S0033291706007355>
- Freeman, D., & Garety, P. (2014). Advances in understanding and treating persecutory delusions: a review. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 49(8), 1179-1189. <https://doi.org/10.1007/s00127-014-0928-7>
- Freeman, D., Garety, P. A., Kuipers, E., Fowler, D., & Bebbington, P. E. (2002). A cognitive model of persecutory delusions. *British Journal of Clinical Psychology*, 41(4), 331-347.
- Freeman, D., Thompson, C., Vorontsova, N., Dunn, G., Carter, L.-A., Garety, P., ... Ehlers, A. (2013). Paranoia and post-traumatic stress disorder in the months after a physical assault: a longitudinal study examining shared and differential predictors. *Psychological Medicine*, 43(12), 2673-2684. <https://doi.org/10.1017/S003329171300038X>
- Fromm-Reichmann, F. (1948). Notes on the development of treatment of schizophrenics by psychoanalytic psychotherapy. *Psychiatry*, 11(3), 263-273.
- Garety, P. A., Gittins, M., Jolley, S., Bebbington, P., Dunn, G., Kuipers, E., ... Freeman, D. (2013). Differences in Cognitive and Emotional Processes Between Persecutory and Grandiose Delusions. *Schizophrenia Bulletin*, 39(3), 629-639. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbs059>

- Garety, P. A., Kuipers, E., Fowler, D., Freeman, D., & Bebbington, P. E. (2001). A cognitive model of the positive symptoms of psychosis. *Psychological medicine*, 31(02), 189–195.
- Gayer-Anderson, C., Fisher, H. L., Fearon, P., Hutchinson, G., Morgan, K., Dazzan, P., ... Morgan, C. (2015). Gender differences in the association between childhood physical and sexual abuse, social support and psychosis. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 50(10), 1489-1500. <https://doi.org/10.1007/s00127-015-1058-6>
- Giggs, J. A. (1986). Mental disorders and ecological structure in Nottingham. *Social Science & Medicine*, 23(10), 945-961. [https://doi.org/10.1016/0277-9536\(86\)90252-2](https://doi.org/10.1016/0277-9536(86)90252-2)
- Gil, A., Gama, C. S., de Jesus, D. R., Lobato, M. I., Zimmer, M., & Belmonte-de-Abreu, P. (2009). The association of child abuse and neglect with adult disability in schizophrenia and the prominent role of physical neglect. *Child Abuse & Neglect*, 33(9), 618-624. <https://doi.org/10.1016/j.chiabu.2009.02.006>
- Goldner, E. M., Hsu, L., Waraich, P., & Somers, J. M. (2002). Prevalence and incidence studies of schizophrenic disorders: a systematic review of the literature. *Canadian Journal of Psychiatry. Revue Canadienne De Psychiatrie*, 47(9), 833-843. <https://doi.org/10.1177/070674370204700904>
- Goodwin, R. D., Fergusson, D. M., & Horwood, L. J. (2003). Neuroticism in adolescence and psychotic symptoms in adulthood. *Psychological Medicine*, 33(6), 1089-1097. <https://doi.org/10.1017/S0033291703007888>
- Grimes, D. A., & Schulz, K. F. (2002). Descriptive studies: what they can and cannot do. *The Lancet*, 359(9301), 145–149.
- Grosse, L., Ambrée, O., Jörgens, S., Jawahar, M. C., Singhal, G., Stacey, D., ... Baune, B. T. (2016). Cytokine levels in major depression are related to childhood trauma but not to recent stressors. *Psychoneuroendocrinology*, 73, 24-31. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2016.07.205>
- Gumley, A. I., Taylor, H. E. F., Schwannauer, M., & MacBeth, A. (2014). A systematic review of attachment and psychosis: measurement, construct validity and outcomes. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 129(4), 257-274. <https://doi.org/10.1111/acps.12172>
- Guo, H.-R. (2011). Age adjustment in ecological studies: using a study on arsenic ingestion and bladder cancer as an example. *BMC Public Health*, 11, 820. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-11-820>

- Harder, S. (2014). Attachment in Schizophrenia--Implications for Research, Prevention, and Treatment. *Schizophrenia Bulletin*, 40(6), 1189-1193. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbu133>
- Hardy, A., Emsley, R., Freeman, D., Bebbington, P., Garety, P. A., Kuipers, E. E., ... Fowler, D. (2016). Psychological Mechanisms Mediating Effects Between Trauma and Psychotic Symptoms: The Role of Affect Regulation, Intrusive Trauma Memory, Beliefs, and Depression. *Schizophrenia Bulletin*, 42(suppl 1), S34-S43. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbv175>
- Hare, E. H. (1956). Mental Illness and Social Conditions in Bristol. *The British Journal of Psychiatry*, 102(427), 349-357. <https://doi.org/10.1192/bjp.102.427.349>
- Harley, M., Kelleher, I., Clarke, M., Lynch, F., Arseneault, L., Connor, D., ... Cannon, M. (2010). Cannabis use and childhood trauma interact additively to increase the risk of psychotic symptoms in adolescence. *Psychological Medicine*, 40(10), 1627-1634. <https://doi.org/10.1017/S0033291709991966>
- Harrison, G., Owens, D., Holton, A., Neilson, D., & Boot, D. (1988). A prospective study of severe mental disorder in Afro-Caribbean patients. *Psychological Medicine*, 18(3), 643-657.
- Hart, J. (2011). On Ecological Studies: A Short Communication. *Dose-Response*, 9(4), dose-response.1. <https://doi.org/10.2203/dose-response.10-046.Hart>
- Hayatbakhsh, M. R., Najman, J. M., Jamrozik, K., Mamun, A. A., O'Callaghan, M. J., & Williams, G. M. (2009). Childhood Sexual Abuse and Cannabis Use in Early Adulthood: Findings from an Australian Birth Cohort Study. *Archives of Sexual Behavior*, 38(1), 135-142. <https://doi.org/10.1007/s10508-007-9172-5>
- Holley, H. L. (1998). Geography and mental health: a review. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 33(11), 535-542.
- Holowka, D. W., King, S., Saheb, D., Pukall, M., & Brunet, A. (2003). Childhood abuse and dissociative symptoms in adult schizophrenia. *Schizophrenia research*, 60(1), 87-90.
- Houston, J. E., Murphy, J., Adamson, G., Stringer, M., & Shevlin, M. (2007). Childhood Sexual Abuse, Early Cannabis Use, and Psychosis: Testing an Interaction Model Based on the National Comorbidity Survey. *Schizophrenia Bulletin*, 34(3), 580-585. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbm127>
- Houston, J. E., Murphy, J., Shevlin, M., & Adamson, G. (2011). Cannabis use and psychosis: re-visiting the role of childhood trauma. *Psychological Medicine*, 41(11), 2339-2348. <https://doi.org/10.1017/S0033291711000559>

- Howes, O. D., & Kapur, S. (2009). The Dopamine Hypothesis of Schizophrenia: Version III-- The Final Common Pathway. *Schizophrenia Bulletin*, 35(3), 549-562. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbp006>
- Howes, O. D., & Murray, R. M. (2014). Schizophrenia: an integrated sociodevelopmental-cognitive model. *The Lancet*, 383(9929), 1677–1687.
- Howes, O. D., & Nour, M. M. (2016). Dopamine and the aberrant salience hypothesis of schizophrenia. *World Psychiatry*, 15(1), 3-4. <https://doi.org/10.1002/wps.20276>
- Institut national de la statistique et des études économiques. (2015a). Insee - Institut national de la statistique et des études économiques. Consulté 28 février 2015, à l'adresse <https://www.insee.fr/fr/accueil>
- Institut national de la statistique et des études économiques. (2015b). Institut national de la statistique et des études économiques. Definition of IRIS. Consulté 9 mars 2018, à l'adresse <https://www.insee.fr/en/information/2107769>
- International Society for the Study of Trauma and Dissociation. (2011). Guidelines for Treating Dissociative Identity Disorder in Adults, Third Revision. *Journal of Trauma & Dissociation*, 12(2), 115-187. <https://doi.org/10.1080/15299732.2011.537247>
- Jaaskelainen, E., Juola, P., Hirvonen, N., McGrath, J. J., Saha, S., Isohanni, M., ... Miettunen, J. (2012). A Systematic Review and Meta-Analysis of Recovery in Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 39(6), 1296-1306. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbs130>
- Jablensky, A. (2002). Research methods in psychiatric epidemiology: an overview. *The Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 36(3), 297-310.
- Janet, P. (1889). *L'Automatisme Psychologique: Essai de Psychologie Experimentale Sur Les Formes Inferieures de L'Activite Humaine*. S.l.: Forgotten Books.
- Janssen, I., Krabbendam, L., Bak, M., Hanssen, M., Vollebergh, W., de Graaf, R., & van Os, J. (2004). Childhood abuse as a risk factor for psychotic experiences. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 109(1), 38–45.
- Jay, M., Gorwood, P., Feingold, J., & Leboyer, M. (1997). A one year prevalence study of schizophrenia on Reunion Island. *European Psychiatry*, 12, 284-288. [https://doi.org/10.1016/S0924-9338\(97\)84787-6](https://doi.org/10.1016/S0924-9338(97)84787-6)
- Jones, P. B., Bebbington, P., Foerster, A., Lewis, S. W., Murray, R. M., Russel, A., ... Wilkins, S. (1993). Premorbid Social Underachievement in Schizophrenia Results from the Camberwell Collaborative Psychosis Study. *British Journal of Psychiatry*, 162, 65-71. <https://doi.org/10.1192/bjp.162.1.65>

- Kapur, S. (2003). Psychosis as a state of aberrant salience: a framework linking biology, phenomenology, and pharmacology in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 160(1), 13–23.
- Kelleher, I., Harley, M., Lynch, F., Arseneault, L., Fitzpatrick, C., & Cannon, M. (2008). Associations between childhood trauma, bullying and psychotic symptoms among a school-based adolescent sample. *The British Journal of Psychiatry*, 193(5), 378-382. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.108.049536>
- Kessler, R. C. (1994). The National Comorbidity Survey of the United States. *International Review of Psychiatry*, 6(4), 365-376. <https://doi.org/10.3109/09540269409023274>
- Kessler, S. (1980). The Genetics of Schizophrenia: A Review. *Schizophrenia Bulletin*, 6(3), 404-416. <https://doi.org/10.1093/schbul/6.3.404>
- Kirkbride, J. B. (2014). Hitting the floor: understanding migration patterns following the first episode of psychosis. *Health & Place*, 28, 150-152. <https://doi.org/10.1016/j.healthplace.2014.04.010>
- Kirkbride, J. B., Boydell, J., Ploubidis, G. B., Morgan, C., Dazzan, P., McKenzie, K., ... Jones, P. B. (2008). Testing the association between the incidence of schizophrenia and social capital in an urban area. *Psychological Medicine*, 38(8), 1083-1094. <https://doi.org/10.1017/S0033291707002085>
- Kirkbride, J. B., Fearon, P., Morgan, C., Dazzan, P., Morgan, K., Murray, R. M., & Jones, P. B. (2007). Neighbourhood variation in the incidence of psychotic disorders in Southeast London. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 42(6), 438-445. <https://doi.org/10.1007/s00127-007-0193-0>
- Kirkbride, J. B., Jones, P. B., Ullrich, S., & Coid, J. W. (2014). Social Deprivation, Inequality, and the Neighborhood-Level Incidence of Psychotic Syndromes in East London. *Schizophrenia Bulletin*, 40(1), 169-180. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbs151>
- Kolliakou, A., Castle, D., Sallis, H., Joseph, C., O'Connor, J., Wiffen, B., ... Ismail, K. (2015). Reasons for cannabis use in first-episode psychosis: Does strength of endorsement change over 12 months? *European Psychiatry*, 30(1), 152-159. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2014.10.007>
- Kolliakou, A., Joseph, C., Ismail, K., Atakan, Z., & Murray, R. M. (2011). Why do patients with psychosis use cannabis and are they ready to change their use? *International Journal of Developmental Neuroscience*, 29(3), 335-346. <https://doi.org/10.1016/j.ijdevneu.2010.11.006>

- Konings, M., Henquet, C., Maharajh, H. D., Hutchinson, G., & Van Os, J. (2008). Early exposure to cannabis and risk for psychosis in young adolescents in Trinidad. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 118(3), 209-213. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2008.01202.x>
- Konings, M., Stefanis, N., Kuepper, R., de Graaf, R., Have, M. ten, van Os, J., ... Henquet, C. (2012). Replication in two independent population-based samples that childhood maltreatment and cannabis use synergistically impact on psychosis risk. *Psychological Medicine*, 42(01), 149-159. <https://doi.org/10.1017/S0033291711000973>
- Kuepper, R., Morrison, P. D., van Os, J., Murray, R. M., Kenis, G., & Henquet, C. (2010). Does dopamine mediate the psychosis-inducing effects of cannabis? A review and integration of findings across disciplines. *Schizophrenia Research*, 121(1-3), 107-117. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2010.05.031>
- Kuepper, R., van Os, J., Lieb, R., Wittchen, H.-U., Hofler, M., & Henquet, C. (2011). Continued cannabis use and risk of incidence and persistence of psychotic symptoms: 10 year follow-up cohort study. *BMJ*, 342(mar01 1), d738-d738. <https://doi.org/10.1136/bmj.d738>
- Laddis, A., & Dell, P. F. (2012). Dissociation and Psychosis in Dissociative Identity Disorder and Schizophrenia. *Journal of Trauma & Dissociation*, 13(4), 397-413. <https://doi.org/10.1080/15299732.2012.664967>
- Laing, R. D., & Esterson, A. (1972). *L'équilibre mental, la folie et la famille* (MASPERO François). Editions François Maspéro.
- Lanius, R. A., Vermetten, E., & Pain, C. (2010). *The impact of early life trauma on health and disease: The hidden epidemic*. New York: Cambridge University Press.
- Lardinois, M., Lataster, T., Mengelers, R., Van Os, J., & Myin-Germeys, I. (2011). Childhood trauma and increased stress sensitivity in psychosis: Childhood trauma and stress sensitivity in psychosis. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 123(1), 28-35. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2010.01594.x>
- Large, M., Mullin, K., Gupta, P., Harris, A., & Nielssen, O. (2014). Systematic meta-analysis of outcomes associated with psychosis and co-morbid substance use. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*, 48(5), 418-432. <https://doi.org/10.1177/0004867414525838>
- Large, M., Sharma, S., Compton, M. T., Slade, T., & Nielssen, O. (2011). Cannabis use and earlier onset of psychosis: A systematic meta-analysis. *Archives of General Psychiatry*, 68(6), 555-561. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2011.5>

- Larsson, S., Andreassen, O. A., Aas, M., Røssberg, J. I., Mork, E., Steen, N. E., ... Lorentzen, S. (2013). High prevalence of childhood trauma in patients with schizophrenia spectrum and affective disorder. *Comprehensive Psychiatry*, 54(2), 123-127. <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2012.06.009>
- Lasalvia, A., Bonetto, C., Tosato, S., Zanatta, G., Cristofalo, D., Salazzari, D., ... PICOS-Veneto Group. (2014). First-contact incidence of psychosis in north-eastern Italy: influence of age, gender, immigration and socioeconomic deprivation. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, 205(2), 127-134. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.113.134445>
- Lataster, T., Valmaggia, L., Lardinois, M., van Os, J., & Myin-Germeys, I. (2013). Increased stress reactivity: a mechanism specifically associated with the positive symptoms of psychotic disorder. *Psychological Medicine*, 43(07), 1389–1400. <https://doi.org/10.1017/S0033291712002279>
- Lataster, T., van Os, J., Drukker, M., Henquet, C., Feron, F., Gunther, N., & Myin-Germeys, I. (2006). Childhood victimisation and developmental expression of non-clinical delusional ideation and hallucinatory experiences: Victimization and non-clinical Psychotic experiences. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 41(6), 423-428. <https://doi.org/10.1007/s00127-006-0060-4>
- Lecrubier, Y., Sheehan, D. V., Weiller, E., Amorim, P., Bonora, I., Sheehan, K. H., ... Dunbar, G. C. (1997). The Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI). A short diagnostic structured interview: reliability and validity according to the CIDI. *European psychiatry*, 12(5), 224–231.
- Lee, D. (2013). CARBayes: An R Package for Bayesian Spatial Modeling with Conditional Autoregressive Priors. *Journal of Statistical Software*, 55(13). <https://doi.org/10.18637/jss.v055.i13>
- Lee, D., & Mitchell, R. (2012). Boundary detection in disease mapping studies. *Biostatistics (Oxford, England)*, 13(3), 415-426. <https://doi.org/10.1093/biostatistics/kxr036>
- Lefley, H. P. (1992). Expressed emotion: conceptual, clinical, and social policy issues. *Hospital & Community Psychiatry*, 43(6), 591-598.
- Leroux, B. G., Lei, X., & Breslow, N. (2000). Estimation of Disease Rates in Small Areas: A new Mixed Model for Spatial Dependence. In *Statistical Models in Epidemiology, the Environment, and Clinical Trials* (M. E. Halloran & D. Berry, p. 179-191). New York, NY: Springer. https://doi.org/10.1007/978-1-4612-1284-3_4

- Lewis, S. W., & Murray, R. M. (1987). Obstetric complications, neurodevelopmental deviance, and risk of schizophrenia. *Journal of Psychiatric Research*, 21(4), 413-421.
- Limosin, F. (2014). Neurodevelopmental and environmental hypotheses of negative symptoms of schizophrenia. *BMC psychiatry*, 14(1), 88.
- Lindert, J., Schouler-Ocak, M., Heinz, A., & Priebe, S. (2008). Mental health, health care utilisation of migrants in Europe. *European Psychiatry: The Journal of the Association of European Psychiatrists*, 23 Suppl 1, 14-20. [https://doi.org/10.1016/S0924-9338\(08\)70057-9](https://doi.org/10.1016/S0924-9338(08)70057-9)
- Liotti, G. (2004). Trauma, dissociation, and disorganized attachment: Three strands of a single braid. *Psychotherapy: Theory, Research, Practice, Training*, 41(4), 472-486. <https://doi.org/10.1037/0033-3204.41.4.472>
- Liotti, G., & Gumley, A. (2008). An Attachment Perspective on Schizophrenia: The Role of Disorganized Attachment, Dissociation and Mentalization. In A. Moskowitz, I. Schfer, & M. J. Dorahy (Éd.), *Psychosis, Trauma and Dissociation* (p. 117-133). Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd. Consulté à l'adresse <http://doi.wiley.com/10.1002/9780470699652.ch9>
- Lögberg, B., Nilsson, L. L., Levander, M. T., & Levander, S. (2004). Schizophrenia, neighbourhood, and crime. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 110(2), 92-97. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0047.2004.00322.x>
- Longden, E., Madill, A., & Waterman, M. G. (2012). Dissociation, trauma, and the role of lived experience: Toward a new conceptualization of voice hearing. *Psychological Bulletin*, 138(1), 28-76. <https://doi.org/10.1037/a0025995>
- Longden, E., Sampson, M., & Read, J. (2015). Childhood adversity and psychosis: generalised or specific effects? *Epidemiology and Psychiatric Sciences*, 1-11. <https://doi.org/10.1017/S204579601500044X>
- Luby, J. L., Gaffrey, M. S., Tillman, R., April, L. M., & Belden, A. C. (2014). Trajectories of Preschool Disorders to Full DSM Depression at School Age and Early Adolescence: Continuity of Preschool Depression. *American Journal of Psychiatry*, 171(7), 768-776. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2014.13091198>
- Lysaker, P. H., & LaRocco, V. (2008). The prevalence and correlates of trauma-related symptoms in schizophrenia spectrum disorder. *Comprehensive Psychiatry*, 49(4), 330-334. <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2007.12.003>

- Lysaker, P. H., & LaRocco, V. A. (2009). Health-related quality of life and trauma history in adults with schizophrenia spectrum disorders. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 197(5), 311-315. <https://doi.org/10.1097/NMD.0b013e3181a2070e>
- Lysaker, P. H., & Salyers, M. P. (2007). Anxiety symptoms in schizophrenia spectrum disorders: associations with social function, positive and negative symptoms, hope and trauma history. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 116(4), 290-298. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2007.01067.x>
- Maguire, S. A., Williams, B., Naughton, A. M., Cowley, L. E., Tempest, V., Mann, M. K., ... Kemp, A. M. (2015). A systematic review of the emotional, behavioural and cognitive features exhibited by school-aged children experiencing neglect or emotional abuse. *Child: Care, Health and Development*, 41(5), 641-653. <https://doi.org/10.1111/cch.12227>
- Mallett, R. (1997). *Sociodemographic schedule* (Section of Social Psychiatry). London: Institute of Psychiatry.
- Manrique-Garcia, E., Zammit, S., Dalman, C., Hemmingsson, T., Andreasson, S., & Allebeck, P. (2012). Cannabis, schizophrenia and other non-affective psychoses: 35 years of follow-up of a population-based cohort. *Psychological Medicine*, 42(6), 1321-1328. <https://doi.org/10.1017/S0033291711002078>
- Manrique-Garcia, E., Zammit, S., Dalman, C., Hemmingsson, T., Andreasson, S., & Allebeck, P. (2014). Prognosis of schizophrenia in persons with and without a history of cannabis use. *Psychological Medicine*, 44(12), 2513-2521. <https://doi.org/10.1017/S0033291714000191>
- March, D., Hatch, S. L., Morgan, C., Kirkbride, J. B., Bresnahan, M., Fearon, P., & Susser, E. (2008). Psychosis and Place. *Epidemiologic Reviews*, 30(1), 84-100. <https://doi.org/10.1093/epirev/mxn006>
- Marwaha, S., & Johnson, S. (2004). Schizophrenia and employment - a review. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 39(5), 337-349. <https://doi.org/10.1007/s00127-004-0762-4>
- Matheson, S. L., Shepherd, A. M., & Carr, V. J. (2014). How much do we know about schizophrenia and how well do we know it? Evidence from the Schizophrenia Library. *Psychological Medicine*, 44(16), 3387-3405. <https://doi.org/10.1017/S0033291714000166>

- Matheson, S. L., Shepherd, A. M., Pinchbeck, R. M., Laurens, K. R., & Carr, V. J. (2013). Childhood adversity in schizophrenia: a systematic meta-analysis. *Psychological Medicine*, 43(02), 225-238. <https://doi.org/10.1017/S0033291712000785>
- Maylath, E., Seidel, J., Werner, B., & Schlattmann, P. (1999). Geographical analysis of the risk of psychiatric hospitalization in Hamburg from 1988 - 1994. *European Psychiatry: The Journal of the Association of European Psychiatrists*, 14(8), 414-425.
- McCabe, K. L., Maloney, E. A., Stain, H. J., Loughland, C. M., & Carr, V. J. (2012). Relationship between childhood adversity and clinical and cognitive features in schizophrenia. *Journal of Psychiatric Research*, 46(5), 600-607. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2012.01.023>
- McGorry, P. D. (1991). Paradigm Failure in Functional Psychosis: Review and Implications. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*, 25(1), 43-55. <https://doi.org/10.3109/00048679109077718>
- McKenzie, K., Samele, C., Van Horn, E., Tattan, T., Van Os, J., & Murray, R. (2001). Comparison of the outcome and treatment of psychosis in people of Caribbean origin living in the UK and British Whites. Report from the UK700 trial. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, 178, 160-165.
- Meehl, P. E. (1962). Schizotaxia, Schizotypy, Schizophrenia. *American Psychologist*, 17, 827-838.
- Meehl, P. E. (1989). Schizotaxia Revisited. *Archives of General Psychiatry*, 46, 935-944.
- Miller, R., Ream, G., McCormack, J., Gunduz-Bruce, H., Sevy, S., & Robinson, D. (2009). A prospective study of cannabis use as a risk factor for non-adherence and treatment dropout in first-episode schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 113(2-3), 138-144. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2009.04.018>
- Milyo, J., & Mellor, J. M. (2003). On the importance of age-adjustment methods in ecological studies of social determinants of mortality. *Health Services Research*, 38(6 Pt 2), 1781-1790.
- Moffitt, T. E., & The Klaus-Grawe 2012 Think Tank. (2013). Childhood exposure to violence and lifelong health: Clinical intervention science and stress-biology research join forces. *Development and Psychopathology*, 25(4pt2), 1619-1634. <https://doi.org/10.1017/S0954579413000801>
- Moore, T. H., Zammit, S., Lingford-Hughes, A., Barnes, T. R., Jones, P. B., Burke, M., & Lewis, G. (2007). Cannabis use and risk of psychotic or affective mental health outcomes: A systematic review. *Lancet*, 370(319-328). Consulté à l'adresse

- http://ac.els-cdn.com/S0140673607611623/1-s2.0-S0140673607611623-main.pdf?_tid=fe39948e-ce0f-11e3-a55d-00000aab0f6b&acdnat=1398605563_f31dd50e7d500f072a7f81bbf81e8e60
- Moreno, B., García-Alonso, C. R., Negrín Hernández, M. A., Torres-González, F., & Salvador-Carulla, L. (2008). Spatial analysis to identify hotspots of prevalence of schizophrenia. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 43(10), 782-791. <https://doi.org/10.1007/s00127-008-0368-3>
- Morgan, C., Charalambides, M., Hutchinson, G., & Murray, R. M. (2010). Migration, Ethnicity, and Psychosis: Toward a Sociodevelopmental Model. *Schizophrenia Bulletin*, 36(4), 655-664. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbq051>
- Morgan, C., & Fisher, H. (2007). Environmental Factors in Schizophrenia: Childhood Trauma-A Critical Review. *Schizophrenia Bulletin*, 33(1), 3-10. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbl053>
- Morgan, C., & Gayer-Anderson, C. (2016). Childhood adversities and psychosis: evidence, challenges, implications. *World Psychiatry*, 15, 93-102.
- Morgan, C., Kirkbride, J., Hutchinson, G., Craig, T., Morgan, K., Dazzan, P., ... Fearon, P. (2008). Cumulative social disadvantage, ethnicity and first-episode psychosis: a case-control study. *Psychological Medicine*, 38(12), 1701. <https://doi.org/10.1017/S0033291708004534>
- Morgan, C., Kirkbride, J., Leff, J., Craig, T., Hutchinson, G., McKenzie, K., ... Fearon, P. (2007). Parental separation, loss and psychosis in different ethnic groups: a case-control study. *Psychological Medicine*, 37(04), 495. <https://doi.org/10.1017/S0033291706009330>
- Morgan, C., Reininghaus, U., Fearon, P., Hutchinson, G., Morgan, K., Dazzan, P., ... Craig, T. (2014). Modelling the interplay between childhood and adult adversity in pathways to psychosis: initial evidence from the AESOP study. *Psychological Medicine*, 44(02), 407-419. <https://doi.org/10.1017/S0033291713000767>
- Morrison, A. P. (2001). The interpretation of intrusions in psychosis: an integrative cognitive approach to hallucinations and delusions. *Behavioural and Cognitive Psychotherapy*, 29(03), 257-276.
- Morrison, A. P., Frame, L., & Larkin, W. (2003). Relationships between trauma and psychosis: a review and integration. *British Journal of Clinical Psychology*, 42(4), 331-353.

- Moskowitz, A. (2011). Schizophrenia, Trauma, Dissociation, and Scientific Revolutions. *Journal of Trauma & Dissociation*, 12(4), 347-357. <https://doi.org/10.1080/15299732.2011.573770>
- Moskowitz, A., & Corstens, D. (2008). Auditory Hallucinations: Psychotic Symptom or Dissociative Experience? *Journal of Psychological Trauma*, 6(2-3), 35-63. https://doi.org/10.1300/J513v06n02_04
- Moskowitz, A., & Heim, G. (2011). Eugen Bleuler's Dementia Praecox or the Group of Schizophrenias (1911): A Centenary Appreciation and Reconsideration. *Schizophrenia Bulletin*, 37(3), 471-479. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbr016>
- Moskowitz, A., Read, J., Farrelly, S., Rudegeair, T., & Williams, O. (2009). Are psychotic symptoms traumatic in origin and dissociative in kind? In *Dissociation and the dissociative disorders: DSM-V and beyond* (p. 322–351).
- Muenzenmaier, K. H., Seixas, A. A., Schneeberger, A. R., Castille, D. M., Battaglia, J., & Link, B. G. (2015). Cumulative Effects of Stressful Childhood Experiences on Delusions and Hallucinations. *Journal of Trauma & Dissociation*, 16(4), 442-462. <https://doi.org/10.1080/15299732.2015.1018475>
- Mueser, K. T., Rosenberg, S. D., Goodman, L. A., & Trumbetta, S. L. (2002). Trauma, PTSD, and the course of severe mental illness: an interactive model. *Schizophrenia research*, 53(1), 123–143.
- Mueser, K. T., Salyers, M. P., Rosenberg, S. D., Goodman, L. A., Essock, S. M., Osher, F. C., ... Butterfield, M. I. (2004). Interpersonal trauma and posttraumatic stress disorder in patients with severe mental illness: Demographic, clinical, and health correlates. *Schizophrenia Bulletin*, 30(1), 45–57.
- Murphy, J., Shevlin, M., Adamson, G., & Houston, J. E. (2013). From sexual abuse to psychosis: A pilot study exploring the social deafferentation hypothesis and the mediating role of avoidance. *Psychosis*, 5(1), 36-47. <https://doi.org/10.1080/17522439.2011.622781>
- Murray, R. M., Bhavsar, V., Tripoli, G., & Howes, O. (2017). 30 Years on: How the Neurodevelopmental Hypothesis of Schizophrenia Morphed Into the Developmental Risk Factor Model of Psychosis. *Schizophrenia Bulletin*, 43(6), 1190-1196. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbx121>
- Murray, R. M., O'Callaghan, E., Castle, D. J., & Lewis, S. W. (1992). A neurodevelopmental approach to the classification of schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 18(2), 319–332.

- Myles, N., Newall, H., Nielssen, O., & Large, M. (2012). The association between cannabis use and earlier age at onset of schizophrenia and other psychoses: meta-analysis of possible confounding factors. *Current Pharmaceutical Design*, 18(32), 5055-5069.
- Naughton, A. M., Maguire, S. A., Mann, M. K., Lumb, R. C., Tempest, V., Gracias, S., & Kemp, A. M. (2013). Emotional, Behavioral, and Developmental Features Indicative of Neglect or Emotional Abuse in Preschool Children: A Systematic Review. *JAMA Pediatrics*, 167(8), 769. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2013.192>
- Ngamini Ngui, A., Cohen, A. A., Courteau, J., Lesage, A., Fleury, M.-J., Grégoire, J.-P., ... Vanasse, A. (2013). Does elapsed time between first diagnosis of schizophrenia and migration between health territories vary by place of residence? A survival analysis approach. *Health & Place*, 20, 66-74. <https://doi.org/10.1016/j.healthplace.2012.12.003>
- Nijenhuis, E. (2015). *The Trinity of Trauma: Ignorance, Fragility, and Control: the Evolving Concept of Trauma / the Concept and Facts of Dissociation in Trauma* (1^{re} éd.). Göttingen: Vandenhoeck & Ruprecht GmbH & Co KG.
- Norman, R. E., Byambaa, M., De, R., Butchart, A., Scott, J., & Vos, T. (2012). The Long-Term Health Consequences of Child Physical Abuse, Emotional Abuse, and Neglect: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS Medicine*, 9(11), e1001349. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001349>
- Ødegård, Ø. (1932). *Emigration and Insanity: A Study of Mental Disease Among the Norwegianborn Population of Minnesota*. Levin & Munksgaard.
- O'Donoghue, B., Lyne, J. P., Renwick, L., Lane, A., Madigan, K., Staines, A., ... Clarke, M. (2016). Neighbourhood characteristics and the incidence of first-episode psychosis and duration of untreated psychosis. *Psychological Medicine*, 46(7), 1367-1378. <https://doi.org/10.1017/S003329171500286X>
- O'Donoghue, B., Roche, E., & Lane, A. (2016). Neighbourhood level social deprivation and the risk of psychotic disorders: a systematic review. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 51(7), 941-950. <https://doi.org/10.1007/s00127-016-1233-4>
- Omer, S., Kirkbride, J. B., Pringle, D. G., Russell, V., O'Callaghan, E., & Waddington, J. L. (2014). Neighbourhood-level socio-environmental factors and incidence of first episode psychosis by place at onset in rural Ireland: The Cavan–Monaghan First Episode Psychosis Study [CAMFEPS]. *Schizophrenia Research*, 152(1), 152-157. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2013.11.019>
- Oshri, A., Rogosch, F. A., Burnette, M. L., & Cicchetti, D. (2011). Developmental pathways to adolescent cannabis abuse and dependence: Child maltreatment, emerging personality,

- and internalizing versus externalizing psychopathology. *Psychology of Addictive Behaviors*, 25(4), 634-644. <https://doi.org/10.1037/a0023151>
- O'Tuathaigh, C. M. P., Moran, P. M., & Waddington, J. L. (2013). Genetic models of schizophrenia and related psychotic disorders: progress and pitfalls across the methodological « minefield ». *Cell and Tissue Research*, 354(1), 247-257. <https://doi.org/10.1007/s00441-013-1652-4>
- Paksarian, D., Eaton, W. W., Mortensen, P. B., Merikangas, K. R., & Pedersen, C. B. (2015). A population-based study of the risk of schizophrenia and bipolar disorder associated with parent-child separation during development. *Psychological Medicine*, 45(13), 2825-2837. <https://doi.org/10.1017/S0033291715000781>
- Paquette, D., Laporte, L., Bigras, M., & Zoccolillo, M. (2004). Validation de la version française du CTQ et prévalence de l'histoire de maltraitance. *Santé mentale au Québec*, 29(1), 201. <https://doi.org/10.7202/008831ar>
- Patel, R., Oduola, S., Callard, F., Wykes, T., Broadbent, M., Stewart, R., ... McGuire, P. (2017). What proportion of patients with psychosis is willing to take part in research? A mental health electronic case register analysis. *BMJ Open*, 7(3). <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-013113>
- Perälä, J., Saarni, S. I., Ostamo, A., Pirkola, S., Haukka, J., Härkänen, T., ... Suvisaari, J. (2008). Geographic variation and sociodemographic characteristics of psychotic disorders in Finland. *Schizophrenia Research*, 106(2-3), 337-347. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2008.08.017>
- Pérez-Fuentes, G., Olfson, M., Villegas, L., Morcillo, C., Wang, S., & Blanco, C. (2013). Prevalence and Correlates of Child Sexual Abuse: A National Study. *Comprehensive psychiatry*, 54(1), 16-27. <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2012.05.010>
- Perona-Garcelán, S., Carrascoso-López, F., García-Montes, J. M., Ductor-Recuerda, M. J., López Jiménez, A. M., Vallina-Fernández, O., ... Gómez-Gómez, M. T. (2012). Dissociative experiences as mediators between childhood trauma and auditory hallucinations. *Journal of Traumatic Stress*, 25(3), 323-329. <https://doi.org/10.1002/jts.21693>
- Perona-Garcelan, S., Garcia-Montes, J. M., Cuevas-Yust, C., Perez-Alvarez, M., Ductor-Recuerda, M. J., Salas-Azcona, R., & Gomez-Gomez, M. T. (2010). A preliminary exploration of trauma, dissociation, and positive psychotic symptoms in a Spanish sample. *Journal of Trauma & Dissociation: The Official Journal of the International*

- Society for the Study of Dissociation (ISSD)*, 11(3), 284-292.
<https://doi.org/10.1080/15299731003786462>
- Perry, B. D., Pollard, R. A., Blakley, T. L., Baker, W. L., & Vigilante, D. (1995). Childhood Trauma, the Neurobiology of Adaptation, and « Use-Dependent » Development of the Brain: How « States » Become « Traits ». *Infant Mental Health Journal*, 16(4), 271-291.
- Piantadosi, S. (1994). Invited commentary: ecologic biases. *American Journal of Epidemiology*, 139(8), 761-764; discussion 769-771.
- Pignon, B., Schürhoff, F., Baudin, G., Ferchiou, A., Richard, J.-R., Saba, G., ... Szöke, A. (2016). Spatial distribution of psychotic disorders in an urban area of France: an ecological study. *Scientific Reports*, 6, 26190. <https://doi.org/10.1038/srep26190>
- Pilton, M., Varese, F., Berry, K., & Bucci, S. (2015). The relationship between dissociation and voices: A systematic literature review and meta-analysis. *Clinical Psychology Review*, 40, 138-155. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2015.06.004>
- Plummer, M., Best, N., Cowles, K., & Vines, K. (2006). CODA: convergence diagnosis and output analysis for MCMC. *R News*, 6(1), 7-11.
- R Core Team. (2015). *R: A language and environment for statistical computing*. Vienna, Austria: Foundation for Statistical Computing. Consulté à l'adresse <https://www.R-project.org/>
- Read, J., Agar, K., Argyle, N., & Aderhold, V. (2003). Sexual and physical abuse during childhood and adulthood as predictors of hallucinations, delusions and thought disorder. *Psychology and psychotherapy*, 76(1), 1-22.
- Read, J., Bentall, R. P., & Fosse, R. (2009). Time to abandon the bio-bio-bio model of psychosis: Exploring the epigenetic and psychological mechanisms by which adverse life events lead to psychotic symptoms. *Epidemiologia e psichiatria sociale*, 18(04), 299-310.
- Read, J., Fink, P. J., Rudegeair, T., Felitti, V., & Whitfield, C. L. (2008). Child maltreatment and psychosis: a return to a genuinely integrated bio-psycho-social model. *Clinical Schizophrenia & Related Psychoses*, 2(3), 235-254.
- Read, J., Fosse, R., Moskowitz, A., & Perry, B. (2014). The traumagenic neurodevelopmental model of psychosis revisited. *Neuropsychiatry*, 4(1), 65-79.
<https://doi.org/10.2217/npv.13.89>

- Read, J., Goodman, L., Morrison, A. P., Ross, C. A., & Aderhold, V. (2004). Childhood trauma, loss and stress. In *Models of madness: Psychological, social and biological approaches to schizophrenia* (p. 223-252). Hove, East Sussex: Brunner-Routledge.
- Read, J., & Gumley, A. (2008). Can attachment theory help explain the relationship between childhood adversity and psychosis? *Attachment: New Directions in Psychotherapy and Relational Psychoanalysis*, 2(1), 1–35.
- Read, J., & Hammersley, P. (2007). Why, when and how to ask about childhood abuse. *Advances in Psychiatric Treatment*, 13(2), 101-110. <https://doi.org/10.1192/apt.bp.106.002840>
- Read, J., Perry, B. D., Moskowitz, A., & Connolly, J. (2001). The Contribution of Early Traumatic Events to Schizophrenia in Some Patients: A Traumagenic Neurodevelopmental Model. *Psychiatry*, 64(4), 319-345. <https://doi.org/10.1521/psyc.64.4.319.18602>
- Read, J., van Os, J., Morrison, A. P., & Ross, C. A. (2005). Childhood trauma, psychosis and schizophrenia: a literature review with theoretical and clinical implications. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 112(5), 330-350. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2005.00634.x>
- Regier, D. A., Farmer, M. E., Rae, D. S., Myers, J. K., Kramer, M., Robins, L. N., ... Locke, B. Z. (1993). One-month prevalence of mental disorders in the United States and sociodemographic characteristics: the Epidemiologic Catchment Area study. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 88(1), 35-47. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1993.tb03411.x>
- Reininghaus, U., Kempton, M. J., Valmaggia, L., Craig, T. K. J., Garety, P., Onyejiaka, A., ... Morgan, C. (2016). Stress Sensitivity, Aberrant Salience, and Threat Anticipation in Early Psychosis: An Experience Sampling Study. *Schizophrenia Bulletin*, sbv190. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbv190>
- Renard, S. B., Huntjens, R. J. C., Lysaker, P. H., Moskowitz, A., Aleman, A., & Pijnenborg, G. H. M. (2016). Unique and Overlapping Symptoms in Schizophrenia Spectrum and Dissociative Disorders in Relation to Models of Psychopathology: A Systematic Review. *Schizophrenia Bulletin*, sbw063. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbw063>
- Richardson, S., Thomson, A., Best, N., & Elliott, P. (2004). Interpreting Posterior Relative Risk Estimates in Disease-Mapping Studies. *Environmental Health Perspectives*, 112(9), 1016-1025. <https://doi.org/10.1289/ehp.6740>

- Rogosch, F. A., Oshri, A., & Cicchetti, D. (2010). From child maltreatment to adolescent cannabis abuse and dependence: A developmental cascade model. *Development and Psychopathology*, 22(04), 883-897. <https://doi.org/10.1017/S0954579410000520>
- Rosenberg, S. D., Lu, W., Mueser, K. T., Jankowski, M. K., & Cournos, F. (2007). Correlates of Adverse Childhood Events Among Adults With Schizophrenia Spectrum Disorders. *Psychiatric Services*, 58(2), 245-253. <https://doi.org/10.1176/ps.2007.58.2.245>
- Ross, C. (2014). Dissociation in Classical Texts on Schizophrenia. *Psychosis*, 6(4), 342-354. <https://doi.org/10.1080/17522439.2013.806570>
- Ross, C. A. (2008). Dissociative Schizophrenia. In A. Moskowitz, I. Schäfer, & rtin J. Dorahy (Éd.), *Psychosis, Trauma and Dissociation* (p. 281-294). John Wiley & Sons, Ltd.
Consulté à l'adresse <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/9780470699652.ch20/summary>
- Ross, C. A., & Browning, E. (2016). The relationship between catatonia and dissociation: A preliminary investigation. *Journal of Trauma & Dissociation: The Official Journal of the International Society for the Study of Dissociation (ISSD)*, 17(4), 426-434. <https://doi.org/10.1080/15299732.2015.1136858>
- Ross, C. A., & Keyes, B. (2004). Dissociation and Schizophrenia. *Journal of Trauma & Dissociation*, 5(3), 69-83. https://doi.org/10.1300/J229v05n03_05
- Ross, C. A., Miller, S. D., Reagor, P., Bjornson, L., Fraser, G. A., & Anderson, G. (1990). Schneiderian symptoms in multiple personality disorder and schizophrenia. *Comprehensive Psychiatry*, 31(2), 111-118. [https://doi.org/10.1016/0010-440X\(90\)90014-J](https://doi.org/10.1016/0010-440X(90)90014-J)
- Ruby, E., Polito, S., McMahon, K., Gorovitz, M., Corcoran, C., & Malaspina, D. (2014). Pathways Associating Childhood Trauma to the Neurobiology of Schizophrenia. *Frontiers in psychological and behavioral science*, 3(1), 1-17.
- Sadoun, R., Quemada, N., & Chevalier, A. (1979). Une approche épidémiologique des psychoses. *L'Encephale*, 5(2), 99-113.
- Saha, S., Barendregt, J. J., Vos, T., Whiteford, H., & McGrath, J. (2008). Modelling disease frequency measures in schizophrenia epidemiology. *Schizophrenia Research*, 104(1-3), 246-254. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2008.05.022>
- Saha, S., Chant, D., Welham, J., & McGrath, J. (2005). A Systematic Review of the Prevalence of Schizophrenia. *PLoS Medicine*, 2(5), e141. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0020141>

- Salvia, D. D., Barbato, A., Salvo, P., & Zadro, F. (1993). Prevalence and Incidence of Schizophrenic Disorders in Portogruaro: An Italian Case Register Study. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 181(5), 275-282.
- Sar, V., Taycan, O., Bolat, N., Özmen, M., Duran, A., Öztürk, E., & Ertem-Vehid, H. (2010). Childhood Trauma and Dissociation in Schizophrenia. *Psychopathology*, 43(1), 33-40. <https://doi.org/10.1159/000255961>
- Sarkar, P., Patra, B., Sattar, F. A., Chatterjee, K., Gupta, A., & Walia, T. S. (2004). Dissociative Disorder Presenting as Catatonia. *Indian Journal of Psychiatry*, 46(2), 176-179.
- Schäfer, I., Fisher, H. L., Aderhold, V., Huber, B., Hoffmann-Langer, L., Golks, D., ... Harfst, T. (2012). Dissociative symptoms in patients with schizophrenia: relationships with childhood trauma and psychotic symptoms. *Comprehensive Psychiatry*, 53(4), 364-371. <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2011.05.010>
- Schalinski, I., Fischer, Y., & Rockstroh, B. (2015). Impact of childhood adversities on the short-term course of illness in psychotic spectrum disorders. *Psychiatry Research*, 228(3), 633-640. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2015.04.052>
- Scharfetter, C. (2009). Ego-Fragmentation in Schizophrenia: A Severe Dissociation of Self-Experience. In A. Moskowitz, I. Schäfer, & M. J. Dorahy (Éd.), *Psychosis, Trauma and Dissociation* (p. 51-64). John Wiley & Sons, Ltd. <https://doi.org/10.1002/9780470699652.ch4>
- Schimmelmann, B. G., Conus, P., Cotton, S., Kupferschmid, S., McGorry, P. D., & Lambert, M. (2012). Prevalence and impact of cannabis use disorders in adolescents with early onset first episode psychosis. *European Psychiatry*, 27(6), 463-469. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2011.03.001>
- Schneider, K. (1976). *Psychopathologie clinique* (4e éd.). Maloine.
- Schore, A. N. (2001). The effects of early relational trauma on right brain development, affect regulation, and infant mental health. *Infant Mental Health Journal*, 22(1-2), 201-269.
- Schore, A. N. (2009). Relational Trauma and the Developing Right Brain: An Interface of Psychoanalytic Self Psychology and Neuroscience. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1159(1), 189-203. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2009.04474.x>
- Schürhoff, F., Fond, G., Berna, F., Bulzacka, E., Vilain, J., Capdevielle, D., ... FondaMental Academic Centers of Expertise for Schizophrenia (FACE-SZ) collaborators. (2015). A National network of schizophrenia expert centres: An innovative tool to bridge the research-practice gap. *European Psychiatry*. Consulté à l'adresse <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S092493381500111X>

- Scully, P. J., Owens, J. M., Kinsella, A., & Waddington, J. L. (2004). Schizophrenia, schizoaffective and bipolar disorder within an epidemiologically complete, homogeneous population in rural Ireland: small area variation in rate. *Schizophrenia Research*, 67(2-3), 143-155. [https://doi.org/10.1016/S0920-9964\(03\)00194-4](https://doi.org/10.1016/S0920-9964(03)00194-4)
- Selten, J.-P., & Cantor-Graae, E. (2007). Hypothesis: social defeat is a risk factor for schizophrenia? *The British Journal of Psychiatry*, 191(51), s9-s12. <https://doi.org/10.1192/bjp.191.51.s9>
- Selye, H. (1936). A syndrome produced by diverse noxious agents. *Nature*, 138, 32. <https://doi.org/10.1038/138032a0>
- Serafini, G., Pompili, M., Innamorati, M., Rihmer, Z., Sher, L., & Girardi, P. (2012). Can Cannabis Increase the Suicide Risk in Psychosis? A Critical Review. *Current Pharmaceutical Design*, 18(32), 5165-5187. <https://doi.org/10.2174/138161212802884663>
- Shevlin, M., Houston, J. E., Dorahy, M. J., & Adamson, G. (2007). Cumulative Traumas and Psychosis: an Analysis of the National Comorbidity Survey and the British Psychiatric Morbidity Survey. *Schizophrenia Bulletin*, 34(1), 193-199. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbm069>
- Shevlin, M., Murphy, J., Houston, J. E., & Adamson, G. (2009). Childhood sexual abuse, early cannabis use, and psychosis: Testing the effects of different temporal orderings based on the National Comorbidity Survey. *Psychosis*, 1(1), 19-28. <https://doi.org/10.1080/17522430802546640>
- Siegel, D. J. (2012). *The developing mind: how relationships and the brain interact to shape who we are* (2nd ed). New York: Guilford Press.
- Singleton, N., Lee, A., & Meltzer, H. (2002). Psychiatric morbidity among adults living in private households, 2000: Technical Report.
- Sitko, K., Bentall, R. P., Shevlin, M., O'Sullivan, N., & Sellwood, W. (2014). Associations between specific psychotic symptoms and specific childhood adversities are mediated by attachment styles: An analysis of the National Comorbidity Survey. *Psychiatry Research*, 217(3), 202-209. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2014.03.019>
- Skapinakis, P., & Lewis, G. (2001). Epidemiology in community psychiatric research: common uses and methodological issues. *Epidemiologia E Psichiatria Sociale*, 10(1), 18-26.
- Smith, B., Fowler, D. G., Freeman, D., Bebbington, P., Bashforth, H., Garety, P., ... Kuipers, E. (2006). Emotion and psychosis: Links between depression, self-esteem, negative

- schematic beliefs and delusions and hallucinations. *Schizophrenia Research*, 86(1-3), 181-188. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2006.06.018>
- Soares-Weiser, K., Maayan, N., Bergman, H., Davenport, C., Kirkham, A. J., Grabowski, S., & Adams, C. E. (2015). First rank symptoms for schizophrenia (Cochrane diagnostic test accuracy review). *Schizophrenia Bulletin*, 41(4), 792-794. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbv061>
- Spauwen, J., Krabbendam, L., Lieb, R., Wittchen, H.-U., & Os, J. V. (2006). Impact of psychological trauma on the development of psychotic symptoms: relationship with psychosis proneness. *The British Journal of Psychiatry*, 188(6), 527-533. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.105.011346>
- Spiegelhalter, D. J., Best, N. G., Carlin, B. P., & Van Der Linde, A. (2002). Bayesian measures of model complexity and fit. *Journal of the Royal Statistical Society: Series B (Statistical Methodology)*, 64(4), 583-639. <https://doi.org/10.1111/1467-9868.00353>
- Stefanis, N. C., Dragovic, M., Power, B. D., Jablensky, A., Castle, D., & Morgan, V. A. (2013). Age at Initiation of Cannabis Use Predicts Age at Onset of Psychosis: The 7- to 8-Year Trend. *Schizophrenia Bulletin*, 39(2), 251-254. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbs188>
- Steinberg, M. (2000). Advances in the clinical assessment of dissociation: the SCID-D-R. *Bulletin of the Menninger Clinic*, 64(2), 146-163.
- Stolk, R. P., Rosmalen, J. G. M., Postma, D. S., de Boer, R. A., Navis, G., Slaets, J. P. J., ... Wolffenbuttel, B. H. R. (2008). Universal risk factors for multifactorial diseases: LifeLines: a three-generation population-based study. *European Journal of Epidemiology*, 23(1), 67-74. <https://doi.org/10.1007/s10654-007-9204-4>
- Stone, J. M., Fisher, H. L., Major, B., Chisholm, B., Woolley, J., Lawrence, J., ... Young, A. H. (2014). Cannabis use and first-episode psychosis: relationship with manic and psychotic symptoms, and with age at presentation. *Psychological Medicine*, 44(03), 499-506. <https://doi.org/10.1017/S0033291713000883>
- Susser, M. (1994a). The logic in ecological: I. The logic of analysis. *American Journal of Public Health*, 84(5), 825-829.
- Susser, M. (1994b). The logic in ecological: II. The logic of design. *American Journal of Public Health*, 84(5), 830-835.
- Szasz, T. S. (1974). *The Myth of Mental Illness: Foundations of a Theory of Personal Conduct* (Revised edition). Oxford, England: Harper & Row.

- Szöke, A., Baudin, G., Saba, G., Pignon, B., Richard, J.-R., Leboyer, M., & Schürhoff, F. (2015). Prevalence of psychotic disorders in an urban area of France. *BMC Psychiatry*, 15(1). <https://doi.org/10.1186/s12888-015-0588-5>
- Szöke, A., Charpeaud, T., Galliot, A.-M., Vilain, J., Richard, J.-R., Leboyer, M., ... Schürhoff, F. (2014). Rural-urban variation in incidence of psychosis in France: a prospective epidemiologic study in two contrasted catchment areas. *BMC psychiatry*, 14(1), 78.
- Szöke, A., Kirkbride, J. B., & Schürhoff, F. (2014). Universal prevention of schizophrenia and surrogate endpoints at population level. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*. <https://doi.org/10.1007/s00127-014-0829-9>
- Szoke, A., Pignon, B., Baudin, G., Tortelli, A., Richard, J.-R., Leboyer, M., & Schürhoff, F. (2016). Small area-level variation in the incidence of psychotic disorders in an urban area in France: an ecological study. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 51(7), 951-960. <https://doi.org/10.1007/s00127-016-1231-6>
- Talamo, A., Centorrino, F., Tondo, L., Dimitri, A., Hennen, J., & Baldessarini, R. J. (2006). Comorbid substance-use in schizophrenia: Relation to positive and negative symptoms. *Schizophrenia Research*, 86(1-3), 251-255. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2006.04.004>
- Tandon, R., Heckers, S., Bustillo, J., Barch, D. M., Gaebel, W., Gur, R. E., ... Carpenter, W. (2013). Catatonia in DSM-5. *Schizophrenia Research*, 150(1), 26-30. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2013.04.034>
- Termorshuizen, F., Smeets, H. M., Braam, A. W., & Veling, W. (2014). Neighborhood ethnic density and psychotic disorders among ethnic minority groups in Utrecht City. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 49(7), 1093-1102. <https://doi.org/10.1007/s00127-014-0842-z>
- Thornicroft, G., Brohan, E., Rose, D., Sartorius, N., & Leese, M. (2009). Global pattern of experienced and anticipated discrimination against people with schizophrenia: a cross-sectional survey. *The Lancet*, 373(9661), 408-415. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)61817-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61817-6)
- Tizón, J. L., Ferrando, J., Artigue, J., Parra, B., Parés, A., Gomà, M., ... Català, L. (2009). Neighborhood differences in psychoses: Prevalence of psychotic disorders in two socially-differentiated metropolitan areas of Barcelona. *Schizophrenia Research*, 112(1-3), 143-148. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2009.04.008>

- Torabi, M. (2012). Spatial modeling using frequentist approach for disease mapping. *Journal of Applied Statistics*, 39(11), 2431-2439. <https://doi.org/10.1080/02664763.2012.711814>
- Tortelli, A., Morgan, C., Szoke, A., Nascimento, A., Skurnik, N., de Caussade, E. M., ... Murray, R. M. (2014). Different rates of first admissions for psychosis in migrant groups in Paris. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 49(7), 1103-1109. <https://doi.org/10.1007/s00127-013-0795-7>
- Trotta, A., Di Forti, M., Mondelli, V., Dazzan, P., Pariante, C., David, A., ... Fisher, H. L. (2013). Prevalence of bullying victimisation amongst first-episode psychosis patients and unaffected controls. *Schizophrenia Research*, 150(1), 169-175. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2013.07.001>
- van Buuren, S., & Groothuis-Oudshoorn, K. (2011). mice: Multivariate imputation by chained equations in R. *Journal of statistical software*, 45(3). <https://doi.org/10.18637/jss.v045.i03>
- van den Berg, D. P. G., de Bont, P. A. J. M., van der Vleugel, B. M., de Roos, C., de Jongh, A., Van Minnen, A., & van der Gaag, M. (2015). Prolonged Exposure vs Eye Movement Desensitization and Reprocessing vs Waiting List for Posttraumatic Stress Disorder in Patients With a Psychotic Disorder: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry*, 72(3), 259. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2014.2637>
- van den Berg, D. P. G., de Bont, P. A. J. M., van der Vleugel, B. M., de Roos, C., de Jongh, A., van Minnen, A., & van der Gaag, M. (2016). Trauma-Focused Treatment in PTSD Patients With Psychosis: Symptom Exacerbation, Adverse Events, and Revictimization. *Schizophrenia Bulletin*, 42(3), 693-702. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbv172>
- van den Berg, D. P. G., & van der Gaag, M. (2012). Treating trauma in psychosis with EMDR: A pilot study. *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry*, 43(1), 664-671. <https://doi.org/10.1016/j.jbtep.2011.09.011>
- van der Hart, O., Nijenhuis, E. R. S., & Steele, K. (2010). *Le soi hanté: Dissociation structurelle et traitement de la traumatisation chronique*. Paris: De Boeck.
- van der Kolk, B. (2015). *The Body Keeps the Score: Mind, Brain and Body in the Transformation of Trauma*. Penguin.
- van der Kolk, B. A. (2005). Developmental trauma disorder. *Psychiatric Annals*, 35(5), 401-408. <https://doi.org/10.3928/00485713-20050501-06>
- van Dijk, D., Koeter, M. W. J., Hijman, R., Kahn, R. S., & van den Brink, W. (2012). Effect of cannabis use on the course of schizophrenia in male patients: A prospective cohort

- study. *Schizophrenia Research*, 137(1-3), 50-57.
<https://doi.org/10.1016/j.schres.2012.01.016>
- van Minnen, A., van der Vleugel, B., van den Berg, D., de Bont, P., de Roos, C., van der Gaag, M., & de Jongh, A. (2016). Effectiveness of trauma-focused treatment for patients with psychosis with and without the dissociative subtype of post-traumatic stress disorder. *The British Journal of Psychiatry*. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.116.185579>
- van Os, J., Hanssen, M., Bijl, R. V., & Vollebergh, W. (2001). Prevalence of Psychotic Disorder and Community Level of Psychotic Symptoms: An Urban-Rural Comparison. *Archives of General Psychiatry*, 58(7), 663-668. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.58.7.663>
- van Os, J., & Kapur, S. (2009). Schizophrenia. *Lancet*, 374, 635–45.
- van Os, J., Kenis, G., & Rutten, B. P. F. (2010). The environment and schizophrenia. *Nature*, 468(7321), 203-212. <https://doi.org/10.1038/nature09563>
- van Os, J., & Linscott, R. J. (2012). Introduction: The Extended Psychosis Phenotype--Relationship With Schizophrenia and With Ultrahigh Risk Status for Psychosis. *Schizophrenia Bulletin*, 38(2), 227-230. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbr188>
- van Os, J., & Reininghaus, U. (2016). Psychosis as a transdiagnostic and extended phenotype in the general population. *World Psychiatry*, 15(2), 118–124.
- van Winkel, R. (2011). Family-Based Analysis of Genetic Variation Underlying Psychosis-Inducing Effects of Cannabis Sibling Analysis and Proband Follow-up Genetic Variation Underlying Cannabis Effects. *Archives of General Psychiatry*, 68(2), 148. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2010.152>
- Varese, F., Barkus, E., & Bentall, R. P. (2012). Dissociation mediates the relationship between childhood trauma and hallucination-proneness. *Psychological Medicine*, 42(05), 1025-1036. <https://doi.org/10.1017/S0033291711001826>
- Varese, F., Smeets, F., Drukker, M., Lieverse, R., Lataster, T., Viechtbauer, W., ... Bentall, R. P. (2012). Childhood Adversities Increase the Risk of Psychosis: A Meta-analysis of Patient-Control, Prospective- and Cross-sectional Cohort Studies. *Schizophrenia Bulletin*, 38(4), 661-671. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbs050>
- Vassos, E., Pedersen, C. B., Murray, R. M., Collier, D. A., & Lewis, C. M. (2012). Meta-analysis of the association of urbanicity with schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 38(6), 1118-1123. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbs096>
- Veling, W., Susser, E., van Os, J., Mackenbach, J. P., Selten, J.-P., & Hoek, H. W. (2008). Ethnic Density of Neighborhoods and Incidence of Psychotic Disorders Among

- Immigrants. *American Journal of Psychiatry*, 165(1), 66-73.
<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2007.07030423>
- Vogel, M., Braungardt, T., Grabe, H. J., Schneider, W., & Klauer, T. (2013). Detachment, Compartmentalization, and Schizophrenia: Linking Dissociation and Psychosis by Subtype. *Journal of Trauma & Dissociation*, 14(3), 273-287.
<https://doi.org/10.1080/15299732.2012.724760>
- Vogel, M., Schatz, D., Spitzer, C., Kuwert, P., Moller, B., Freyberger, H. J., & Grabe, H. J. (2009). A more proximal impact of dissociation than of trauma and posttraumatic stress disorder on schneiderian symptoms in patients diagnosed with schizophrenia. *Comprehensive Psychiatry*, 50(2), 128-134.
<https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2008.06.007>
- Wang, Z., Xue, Z., Pu, W., Yang, B., Li, L., Yi, W., ... Rosenheck, R. A. (2013). Comparison of first-episode and chronic patients diagnosed with schizophrenia: symptoms and childhood trauma: Symptom and child abuse in schizophrenia. *Early Intervention in Psychiatry*, 7(1), 23-30. <https://doi.org/10.1111/j.1751-7893.2012.00387.x>
- Werner, S., Malaspina, D., & Rabinowitz, J. (2007). Socioeconomic status at birth is associated with risk of schizophrenia: population-based multilevel study. *Schizophrenia Bulletin*, 33(6), 1373-1378. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbm032>
- Whitfield, C. L., Dube, S. R., Felitti, V. J., & Anda, R. F. (2005). Adverse childhood experiences and hallucinations. *Child Abuse & Neglect*, 29(7), 797-810.
<https://doi.org/10.1016/j.chiabu.2005.01.004>
- Wicks, S., Hjern, A., Gunnell, D., Lewis, G., & Dalman, C. (2005a). Social Adversity in Childhood and the Risk of Developing Psychosis: A National Cohort Study. *American Journal of Psychiatry*, 162(9), 1652-1657. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.162.9.1652>
- Wicks, S., Hjern, A., Gunnell, D., Lewis, G., & Dalman, C. (2005b). Social adversity in childhood and the risk of developing psychosis: a national cohort study. *American Journal of Psychiatry*, 162(9), 1652-1657.
<http://dx.doi.org/10.1176/appi.ajp.162.9.1652>
- Widerlöv, B., Lindström, E., & van Kitzaring, L. (1997). One-year prevalence of long-term functional psychosis in three different areas of Uppsala. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 96(6), 452-458. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1997.tb09947.x>
- Young, J. E., Klosko, J. S., & Weishaar, M. E. (2005). *La thérapie des schémas: Approche cognitive des troubles de la personnalité*. Bruxelles: De Boeck Université.

- Yucel, M., Bora, E., Lubman, D. I., Solowij, N., Brewer, W. J., Cotton, S. M., ... Pantelis, C. (2012). The Impact of Cannabis Use on Cognitive Functioning in Patients With Schizophrenia: A Meta-analysis of Existing Findings and New Data in a First-Episode Sample. *Schizophrenia Bulletin*, 38(2), 316-330. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbq079>
- Zammit, S., Allebeck, P., Andreasson, S., Lundberg, I., & Lewis, G. (2002). Self reported cannabis use as a risk factor for schizophrenia in Swedish conscripts of 1969: historical cohort study. *Bmj*, 325(7374), 1199.
- Zammit, S., Lewis, G., Rasbash, J., Dalman, C., Gustafsson, J.-E., & Allebeck, P. (2010). Individuals, schools, and neighborhood: a multilevel longitudinal study of variation in incidence of psychotic disorders. *Archives of General Psychiatry*, 67(9), 914-922. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2010.101>
- Zubin, J. (1972). Scientific models for psychopathology in the 1970's. *Seminars in Psychiatry*, 4(3), 283-296.
- Zubin, J., & Spring, B. (1977). Vulnerability - A New View of Schizophrenia. *Journal of Abnormal Psychology*, 86(2), 103-126.

Annexes

Annexe 1. Fiche de recensement des cas prévalents

FICHE DE RECENSEMENT

ETUDE PREVALENCE

SCHIZOPHRENIE



Critères d'Inclusion :

Le patient		
- a plus de 18 ans	☐ Oui	☐ Non
- présente un trouble psychotique (OUI à au moins un des items des « critères diagnostiques » et NON à tous les « critères d'exclusion », cf. infra)	☐ Oui	☐ Non
- lors de cette consultation a eu une prescription pour un traitement antipsychotique	☐ Oui	☐ Non

Intervalles depuis le RDV précédent et jusqu'au RDV suivant :	Précédent semaines	Suivant semaines
Le patient a déjà été vu par un médecin généraliste ou psychiatre qui lui a prescrit des antipsychotiques depuis le 6 mars 2014 :	☐ Oui	☐ Non

Critères diagnostiques / symptômes :

Le patient a présenté au moins un des symptômes suivants pendant plus d'un mois	Oui	Non
Idées délirantes Le contenu est manifestement absurde, invraisemblable et ne peut être basé sur des expériences habituelles de la vie	☐	☐
Hallucinations Perception ou sensation sans objet réel (auditive, visuelle, gustative, olfactive, cénesthésique)	☐	☐
Discours Désorganisé Le discours de la personne devient difficilement compréhensible (coq-à-l'âne, incohérence) au point de gêner la communication	☐	☐
Comportement grossièrement désorganisé ou anormal (non dirigé vers un but précis, bizarreries) ou catatonique (rigidité, stupeur, excitation sans but évident, immobilité motrice se manifestant par une catalepsie, négativisme extrême)	☐	☐

Critères d'exclusion :

Ces symptômes sont totalement expliqués par :	Oui	Non
a. Trouble de l'humeur (dépression/tristesse ou manie/ euphorie)	☐	☐
b. Affection due à une substance (intoxication aiguë, sevrage, traitements médicamenteux, etc.)	☐	☐
c. Affection somatique	☐	☐

TOURNEZ LA PAGE SVP

Éléments diagnostiques complémentaires :

Précisez si le **trouble psychotique** a été présent **plus de 6 mois** de manière continue : ☐ Oui ☐ Non

Si oui, le patient présente depuis au moins 6 mois	Oui	Non
Une altération du fonctionnement dans un ou plusieurs des domaines suivants : travail/études, relations interpersonnelles, soins personnels (hygiène, alimentation)	☐	☐
Des symptômes négatifs émoussement affectif, manque de motivation / d'initiative, retrait social	☐	☐

Diagnostic précis (s'il a pu être posé) :

- ☐ Schizophrénie
- ☐ Trouble schizo-affectif
- ☐ Trouble délirant chronique (paranoïaque)
- ☐ Trouble schizophréniforme / Episode psychotique bref (Bouffée Délirante Aiguë)
- ☐ Autre

Éléments sociodémographiques :

Sexe	☐ M	☐ F
Mois et année naissance	mois __ __	an 19 __ __
Pays de naissance		
Département naissance (si né en France)	__ __ __	
Code IRIS du patient *	94 046 0 __ __ __	☐ Hors M. Alfort
Changement adresse depuis 5 ans	☐ OUI	☐ NON
Changement d'adresse depuis le début du trouble	☐ OUI	☐ NON
Age début des troubles (premier traitement antipsychotique)	 ans	
Le patient bénéficie d'une mesure de protection (tutelle, curatelle, sauvegarde de justice)	☐ OUI	☐ NON ☐ Inconnu
Le patient vit en institution (foyer, maison de retraite, MAS, appartement thérapeutique, EHPAD, etc.)	☐ OUI	☐ NON

* Le code IRIS est à remplir à partir de la rue et du numéro de rue de l'adresse du patient .

Le patient accepte d'être contacté pour participer à l'étude sur les facteurs de risque individuels associés aux troubles psychotiques (montant de l'indemnisation : 50 €)

☐ OUI ☐ NON

Date : __ / __ / 2015

Annexe 2. Fiche de recensement des cas incidents



Institut thématique
Santé publique
Recherche clinique et thérapeutique

Institut national
de la santé et de la recherche médicale

Etude des facteurs de risque environnementaux dans les troubles psychotiques

RECENSEMENT DES CAS

Fiche à compléter pour chaque patient présentant un premier épisode psychotique entre le 1^{er} juin 2010 et le 31 mai 2014

Prise d'un traitement antipsychotique (neuroleptique) pour des symptômes psychotiques avant le 1^{er} juin 2010

☐ Oui ☐ Non
(Si OUI : patient non incluable)

Symptomatologie PSYCHOTIQUE

Idées délirantes - bizarres
- non-bizarres

☐ Oui ☐ Non
☐ Oui ☐ Non

Hallucinations

☐ Oui ☐ Non

Si Oui : Voix conversant entre elles ou commentant les actes et pensées du sujet

☐ Oui ☐ Non

Troubles du cours de la pensée

☐ Oui ☐ Non

Comportement grossièrement inadapté

☐ Oui ☐ Non

Signes négatifs (déficitaires)

☐ Oui ☐ Non

Causes - Organique
- Toxique (induite par une substance psychoactive)

☐ Oui ☐ Non
☐ Oui ☐ Non

Durée de la phase aiguë > 1 mois

☐ Oui ☐ Non

Baisse du fonctionnement

☐ Oui ☐ Non

Durée totale de l'épisode (y compris périodes prodromique et résiduelle)

☐ < 6 mois ☐ > 6 mois

Symptomatologie AFFECTIVE

Dépressive

☐ Oui ☐ Non

Maniaque, hypomane, mixte

☐ Oui ☐ Non

Présence d'un **trouble affectif pendant l'épisode psychotique** :

- ☐ Absent ou durée non significative
☐ Durée significative mais au moins deux semaines de symptômes psychotiques SANS trouble affectif
☐ (Presque) tout le temps (moins de deux semaines de symptômes psychotiques SANS trouble affectif)

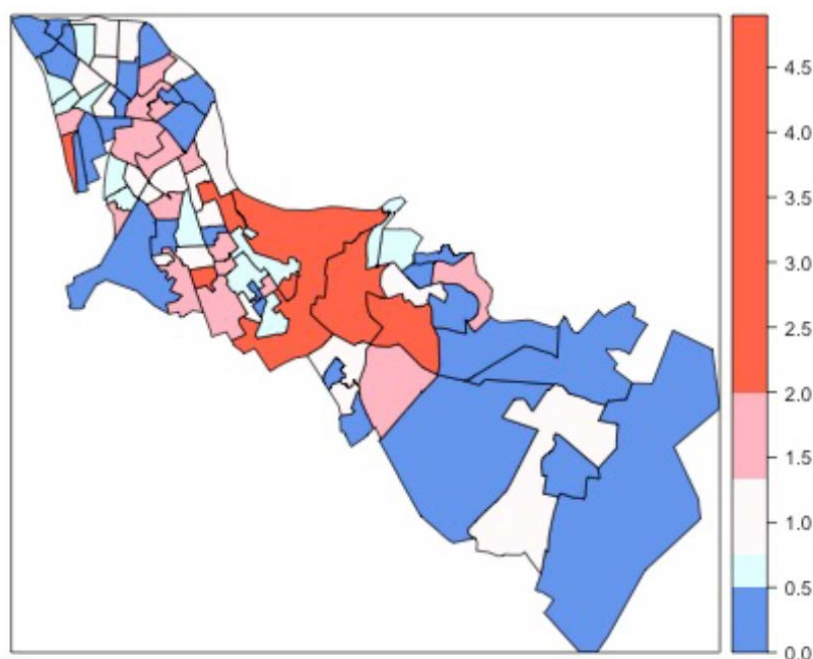
Age |_|_| ans

Sexe ☐ M ☐ F

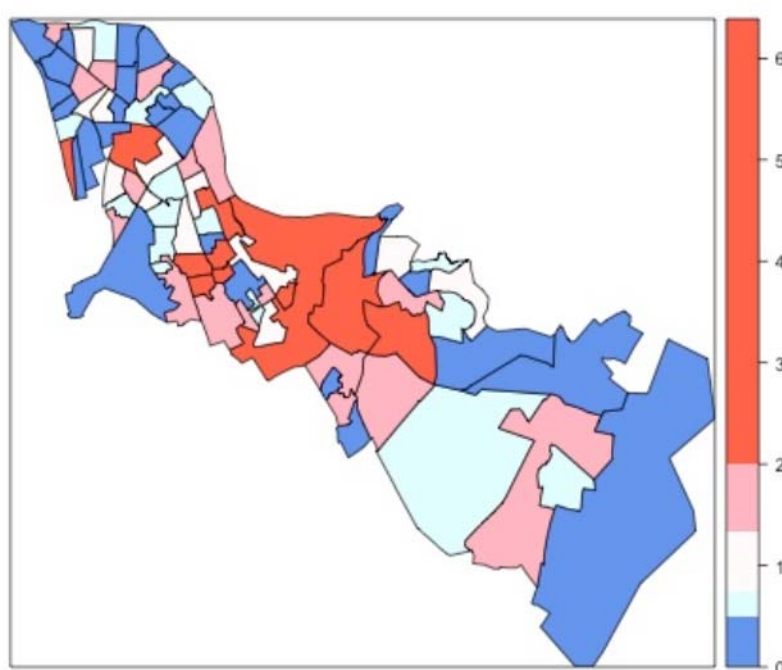
Division géographique : code Insee |_9_|_4_|_|_0_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|

Annexe 3. Matériel Supplémentaire 1. Cartes des taux d'incidence standardisés pour les troubles psychotiques au sens large et non-affectifs.

Carte des taux d'incidence standardisés pour les troubles psychotiques au sens large.



Carte des taux d'incidence standardisés pour les troubles psychotiques non-affectifs



Annexe 4. Matériel Supplémentaire 2. Comparaison des modèles bayésiens pour les troubles psychotiques au sens large et non-affectifs

Comparaison des modèles pour les troubles psychotiques au sens large

		DIC					
Modèles		IND	IAR	BYM	LER	PROP	DIS
Modèle basique (sans variable explicative)		314.7	312.5	307.4	312.2	313.1	312.1
Modèle avec une variable explicative	MIG	-	-	308.9	-	-	-
	ECON	-	-	309.0	-	-	-
	FRAG	-	-	308.4	-	-	-

IND : modèle indépendant ; IAR : modèle autorégressif intrinsèque ; BYM : modèle de Besag, York et Molié ; LER : modèle de Leroux ; PROP : modèle de Stern et Cressie ; DIS : modèle de dissimilitude de Lee et Mitchell

Test de Geweke pour le meilleur modèle (sigma2) : var = 1.155

Comparaison des modèles pour les troubles psychotiques non-affectifs

		DIC					
Modèles		IND	IAR	BYM	LER	PROP	DIS
Modèle basique (sans variable explicative)		261.0	265.4	264.0	266.5	265.0	265.3
Modèle avec une variable explicative	MIG	261.1	-	-	-	-	-
	ECON	265.5	-	-	-	-	-
	FRAG	264.6	-	-	-	-	-

IND : modèle indépendant ; IAR : modèle autorégressif intrinsèque ; BYM : modèle de Besag, York et Molié ; LER : modèle de Leroux ; PROP : modèle de Stern et Cressie ; DIS : modèle de dissimilitude de Lee et Mitchell

Test de Geweke pour le meilleur modèle (sigma2) : var = 0.6142

Annexe 5. Articles originaux présentés dans ce travail de thèse

Les articles originaux présentés dans ce travail de thèse sont présentés de la page 230 jusqu'à la page 275, selon leur ordre d'apparition.

RESEARCH ARTICLE

Open Access



Prevalence of psychotic disorders in an urban area of France

Andrei Szöke^{1,2,3,4,7*}, Grégoire Baudin^{1,2,5}, Ghassen Saba^{1,2}, Baptiste Pignon^{2,4,6}, Jean-Romain Richard^{2,4}, Marion Leboyer^{1,2,3,4} and Franck Schürhoff^{1,2,3,4}

Abstract

Background: Most data on the prevalence of psychotic disorders is limited to global estimates or restricted to schizophrenia. Consequently, there is limited information available about the prevalence of psychotic disorders more widely and outwith age and sex - specific prevalence values. The objective of this study is to provide period prevalence estimates, detailed by gender and age groups, for treated psychotic disorders in an adult population (aged 18 years and over) from an urban area in France.

Methods: Prospective reporting of cases treated over an 8-week period complemented by several methods estimating the number of potentially missed cases, including a leakage study. The study took place in an urban, well defined catchment area, with a population of 67 430 at risk subjects living in the east of a Paris suburb.

Results: The observed prevalence was of 3.72 per 1000 subjects at risk; after adjustment for potentially lost cases the estimate was of 4.60 per 1000 subjects at risk. Observed prevalence was higher in men (4.71 per 1000, Relative Risk = 1.68) and in the 35–45 age-band (6.05 per 1000, Relative Risk = 1.93).

Conclusion: Global prevalence estimates of psychotic disorders in this study are in line with expected values based on studies conducted in other countries. Careful consideration of the causes of missed cases and gathering of complementary data are essential and could result in significant changes in prevalence estimates. Detailed estimates (by age) suggest that treated psychosis might not be a lifelong condition.

Background

Psychotic disorders, characterized by delusions and/or hallucinations, are the most severe of all mental disorders, representing a major burden for the individual and the society as well as constituting one of the major causes of years lived with disability (YLD) in Europe [1]. Prevalence data provide an estimate of the burden of disease for society and can be used to inform resource allocation and mental health policy [2, 3].

The prevalence of a disorder is the proportion of people, in a community, who have the disorder at a given time (point prevalence), over a given period of time (period prevalence) including both pre-existing disease and those who newly develop the disease over this period or who

have ever had the disorder (life-time prevalence) including people that are in remission.

There are two main methods to identify cases for prevalence estimation: clinical studies that enumerate cases in the health system (including local or national case-registries) and population surveys. No method is perfect and each of them has advantages and disadvantages.

Clinical studies are usually less expensive, simpler to implement, and can provide more detailed data [4]. However, clinical studies typically do not account for cases that are not in the health system. The probability of being in treatment can depend on several factors not related to the burden of morbidity, such as availability of services, their location and accessibility and the rate of their utilisation. The extent of selection bias due to these factors is probably less important for severe disorders such as schizophrenia [5]. Case-registries are systematic, cumulative databases that improve exhaustivity. They have advantages: coverage of a defined population, cumulative case registration over long periods of time and with the capacity to link

* Correspondence: andrei.szoke@inserm.fr

¹AP-HP, DHU PePSY, Groupe Hospitalier "Mondor", Pôle de Psychiatrie, Créteil 94000, France

²INSERM (French National Institute of Health and Medical Research), U955, team 15, Créteil 94000, France

Full list of author information is available at the end of the article

cases with records/information from other databases. However, they are unable to take into account cases that never come up for assessment or treatment, as well as providing less detailed clinical information and have problems which include diagnostic validity [6].

On the other hand, population surveys can offer information on subjects that are not in contact with the health system. However, they are more difficult to implement and not free of possible bias, primarily mainly due to non-responders, which could preferentially be among the subjects with the disorder being surveyed. Furthermore, for rare mental health disorders, such as schizophrenia, the validity of the information can be limited [4], due to difficulties in achieving large enough samples. As such, the different methods of enumerating cases can be seen as offering complementary information on prevalence. Prevalence data provide an estimation of the disease burden on a society and, by assessing needs and service utilisation, can be used to inform resource allocation and mental health policy [2, 4].

In 2005, Saha and colleagues conducted the largest systematic review of the prevalence of schizophrenia to date. They included data from 188 studies conducted in 46 countries. The median period prevalence value per 1000 persons was 3.3 (80 % confidence interval ranging from 1.3 to 8.2 per 1000). However, questions as to the generalizability of this data emerge, given that most of these observations come from a very small number of countries. Of the 132 core studies identified by Saha and colleagues, more than half were conducted in only 4 countries (United States, United Kingdom, India and Canada). A similar question as to the generalizability also occurs in data from Europe, where more than 25 % of the studies came from the United Kingdom, with 50 % coming from only three countries (United Kingdom, Denmark and Germany) [7]. Although the study by Saha and colleagues was a thorough review, some comparisons of interest, between specific populations, are not available due to the lack of original data. For example, there are no prevalence figures according to age categories, even although such data combined with incidence data could add to our understanding of the outcome (e.g. mean duration of the disorder, remission rates) [8].

Furthermore, data from prevalence studies which looked at psychotic disorders more widely, and not limited to schizophrenia alone, are very scarce [9–11]. Prevalence figures for psychotic disorders are variable (ranging from 0.7 to 0.9 % in the cited studies), as is the proportion of cases diagnosed with schizophrenia (ranging from 0.3 to 0.9 %), mainly due to variations in the definition of "psychotic disorders".

To our knowledge, there are only a few studies in France that have investigated the prevalence of psychotic disorders [12–16]. Some of these studies were in specific

populations (e.g. Falissard et al. studied a population of male inmates, finding 3.8 % to have psychotic disorders [16]) or in particular settings (e.g. Jay et al. found very high prevalence rates, 1.49 %, in the Réunion Island - a French overseas region in the Indian Ocean [14]). However, given the specificities of these populations, the figures are not representative of prevalence of psychoses in the general French population. In the general French population, there have been 3 studies to date. Brunetti and colleagues investigated the prevalence of mental disorders in a rural town of around 800 inhabitants in 1975. The prevalence of psychotic disorders (period-prevalence: one year) was estimated at between 1 and 2 % of the population but, given the size of the at risk population, it is difficult to generalize from these findings [12]. According to the study by Sadoun and colleagues, the point prevalence of hospitalized patients in France was of 0.61 to 0.79 per 1000 for schizophrenia and 0.88 to 1.19 %, when other psychotic disorders were included [13]. More recently, the French Mental Health in General Population (MHGP) survey, conducted by the World Health Organization Collaborating Centre (WHO-CC), between 1999 and 2003, included more than 37000 participants, that were representative of the French population. Subjects were interviewed using the Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI) [17] in 47 sites across France, with a life-time psychotic disorder being diagnosed in 2.7 % of the sample (2 % recurrent psychotic disorders and 0.7 % single psychotic episodes) [15, 18]. As such, data on psychosis prevalence is very limited in France, with no recent estimates and large differences in prevalence from the limited previous studies.

In order to obtain prevalence data on psychosis in France, we conducted a study estimating the period-prevalence of treated psychosis in an urban area of France, detailed by gender and age-bands. Special attention was given to the precision of the estimates by limiting the number of unidentified cases and by identifying and correcting all possible sources of lost cases.

Methods

Catchment area

The study took place in the biggest town of the eastern suburb of Paris, Créteil (Val de Marne county). The population of this town, according to the most recent census (2011), is of 90 528 (67 430 aged 18 years and over). Créteil is a densely populated area with 7839.9 inhabitants per square kilometre (versus 990.5 in Ile-de France region, and 117.0 in the whole of mainland France), with an ethnically diverse population (migrants represent 23.48 % of the population compared to 18.16 % for the whole Region and 8.84 % for mainland France) and a high unemployment rate: 14.5 % (versus 8.6 %, and 9.4 % respectively) [19].

In France, most of the patients diagnosed with severe psychiatric disorders are treated by psychiatrists within public practice. A minority are treated by psychiatrists in private practice and by general practitioners (GP). The public sector is organized in catchment areas ("secteurs psychiatriques") that cover well-defined areas of 60000 to 80000 inhabitants. Each of these catchment areas has inpatient and outpatient settings. For example, the Creteil psychiatric "secteur" has 6 inpatient units and several outpatient units (for consultations, day care centre, cognitive remediation, etc.).

Participants

We compiled a list of all the practitioners (psychiatrists and GP) who worked in Creteil and potentially followed psychotic patients, using several sources (administrative sources, Yellow Pages, internet search, etc.). We tried to contact each of these physicians by phone, mail and finally, when needed, met with them at their office.

When contact was established, the study rationale and methodology were explained to each practitioner who was asked to participate. When the physician declined, a request was made to give an estimation of the mean number of adult patients with psychotic disorders for which they prescribed an antipsychotic treatment, over an 8-week period. There were two reasons for asking for this estimation. The first was to be able to compare - in terms of the (expected) number of treated psychotic subjects - the practitioners that participated in the whole study with those who did not. Secondly, these numbers were used to estimate the number of patients treated by the practitioners that did not participate in the whole study (for details see below, in additional data used to estimate missed cases).

Data collection

Data collection began on March 6th and ended on April 30th 2014 (total duration 8 weeks). During this 8-week period, all participating practitioners prospectively reported the patients they had seen and who met the following inclusion criteria: 18 years old and over, meeting a diagnosis of psychotic disorder according DSM-IV-TR (i.e. codes 295.xx, 297.x, 298.x) [20] and receiving an antipsychotic treatment prescribed during the consultation. The last criterion (prescription of an antipsychotic during the consultation) was added for two reasons. Firstly, to avoid including subjects currently in remission. Secondly, to avoid counting the same subject more than once, given that subjects were in contact with several physicians during this study period (e.g. a psychiatrist prescribing the psychopharmacological treatment, another psychiatrist supervising psychotherapy at the day-care centre and their GP managing care for medical/somatic problems).

The forms used to report the cases comprised inclusion (see above) and exclusion criteria (e.g. symptoms caused by the effects of a substance, a general medical condition, or a mood disorder), clinical (e.g. positive and negative symptoms, age of onset) and socio-demographical data (e.g. age, sex, month, year and country of birth, an area code for the address). The forms were anonymous, containing no personal details, such as name, address, which could lead to the identification of a subject. The private practice practitioners received the equivalent of a consultation fee for each case reported.

During the survey period, weekly contact was made with the psychiatrists in the public sector and bi-monthly with those in private practice in order to remind them about the study, thereby reducing the risk of errors and missing data.

Additional data used to estimate missed cases

Not all cases could be identified. Before study onset, the possible reasons for missing cases were analysed. Based on this analysis, we designed the study in order to gather the additional information needed to assess the number of missed cases.

Firstly, for cases seen by their physicians at intervals longer than 8 weeks, the study period was too short for their inclusion. Among these subjects, only a fraction, in inverse proportion with the interval between two appointments, was reported. In order to calculate the number of subjects lost for this reason, information was collected about the interval length between two appointments with their physician. When this interval was larger than the period of the study, we counted each case reported not as one but as the number of weeks between appointments divided by 8 (the duration, in weeks, of the study). For example: of the subjects seen by their prescribing physicians every 12 weeks, it was expected that only 2/3 would be reported, given that the study duration was only 2/3 of the interval between appointments. To account for the 1/3 of subjects not reported in this scenario, the number of subjects seen at 12 week intervals was multiplied by 12/8.

A second cause for missing cases was due to private practice physicians not agreeing to participate in the whole study. To account for this source of lost cases, we calculated several indexes, based on the data from private practice physicians with those that participated in the whole study (GPs and psychiatrists). The first index reflected the proportion of cases actually reported compared with the cases expected before the study (based on the physician's own estimate); the other two indexes were the mean number of cases reported by a GP or by a psychiatrist. The first index was used for physicians who had given an estimation of the number of cases (before the study) and the two other indexes were for the physicians for whom this prior estimation was not available.

A third possible cause for missing cases is represented by errors in case reporting, i.e. incomplete reporting by the physicians that participated in the study. To assess the number of subjects missed for this reason, we conducted a leakage study. For feasibility reasons, the study was limited to the outpatient clinic - the main provider of cases. Six months after the study took place, each of the psychiatrists working at the outpatient clinic received a list with the names of all the patients they saw in the period of the study. The psychiatrists were instructed to indicate the patients that had a diagnosis of psychotic disorder and, when in doubt (e.g. between a diagnosis of bipolar disorder with psychotic symptoms and a schizo-affective disorder), to consult the case file.

Finally, we estimated that some of the subjects diagnosed with psychosis were treated outside the city of Créteil, thereby escaping reporting procedures. There was no means to exactly assess the number of subjects lost for this reason. However, the figures for the patients that lived outside Créteil and were treated in Créteil were available. Given that Créteil is well equipped for treating psychotic patients, it was thought reasonable to assume that the number of subjects treated outside Créteil will be (as a maximum estimation) equivalent of the number of subjects from outside Créteil treated in Créteil.

Prevalence calculation

For each of the prevalence estimates reported, the numerator was the number of cases counted and/or estimated and the denominator the total adult population of the catchment area. All prevalence data are reported per 1000 at risk people and with 95 % confidence intervals (CI). Data is also provided for the prevalence in subgroups defined by gender and different age-bands. Finally, the prevalence based on shorter periods of time (1 to 7 weeks) was also calculated, in order to estimate the minimum period needed for a reliable prevalence estimation. To this end, the number of subjects missed because the time period was too short was estimated, using the method described previously (Methods, Additional data used to estimate missed cases, second paragraph), with these then added to the number of subjects actually reported. All denominator data were from the last available census in 2011 [19].

Ethical approval

The relevant Regional Ethical Committee (Comité de Protection des Personnes – CPP Ile de France VI) examined and approved the study protocol (project number 2011-A01209-32) in accordance with the Helsinki Declaration.

Written consent was not requested because the Ethical Committee agreed that, for ethical reasons, it was important to preserve anonymity of the subjects. Thus, all data sent to the researchers by the treating psychiatrists

were anonymous and patients were not in contact with the research team.

Results

Participants

All 27 psychiatrists belonging to the public sector participated in the study. Among the private practice psychiatrists, one could not be contacted, 3 only estimated the number of patients treated for psychosis and one participated in the whole study. For GPs, one could not be reached, 16 refused to participate, 17 provided only an estimation of the number of cases and 28 participated in the whole study (for details see Fig. 1).

First part of the study - estimation of number of cases before the inclusion period

Before the beginning of the inclusion period, forty-four private practice practitioners (among them 3 psychiatrists) provided an estimation of the number of patients that met the inclusion criteria. The total number of expected cases over a two-month period for these practitioners was of 71. The mean number per practitioner was 1.6 (95 % CI 0.81-2.42) and the median number 0.0. Among these practitioners, 28 also participated in the second part of the study. For these practitioners, the mean number of cases anticipated was 2.0 (95 % CI 0.84 - 3.16) and the median 1.0. This was not significantly different from the number of cases expected by the non-participating physicians (mean = 0.94, 95 % CI 0.14-1.74).

Number of cases reported

We received a total of 292 forms. Six of them were duplicates (same age, gender, area code, etc.); and 35 were from subjects outside Créteil. Most of them (229; 78.4 %) came from the outpatient clinic (for details see Fig. 2). The 28 practitioners who estimated the number of subjects seen in their practice sent back 5 forms. The leakage study identified 8 more subjects having the inclusion criteria and living in Créteil (i.e. 3.5 % of the cases initially reported) and 5 subjects living outside Créteil.

Prevalence calculations

Prevalence based on cases reported

Based on the reported cases and after eliminating the duplicates, the global prevalence was 3.72 per 1000. The prevalence was higher in men (relative risk (RR) = 1.68) and in the 35–44 years age-band (RR compared with all other age-bands = 1.93) and lower in the extreme age bands, i.e. 18–24 (RR = 0.31) and 65 and older (RR = 0.31) (for details, see Table 1 and Fig. 3).

Estimate of the prevalence of cases treated in Créteil

Only 10 subjects were seen at intervals longer than 8 weeks (mean interval for these subjects = 10.65 weeks).

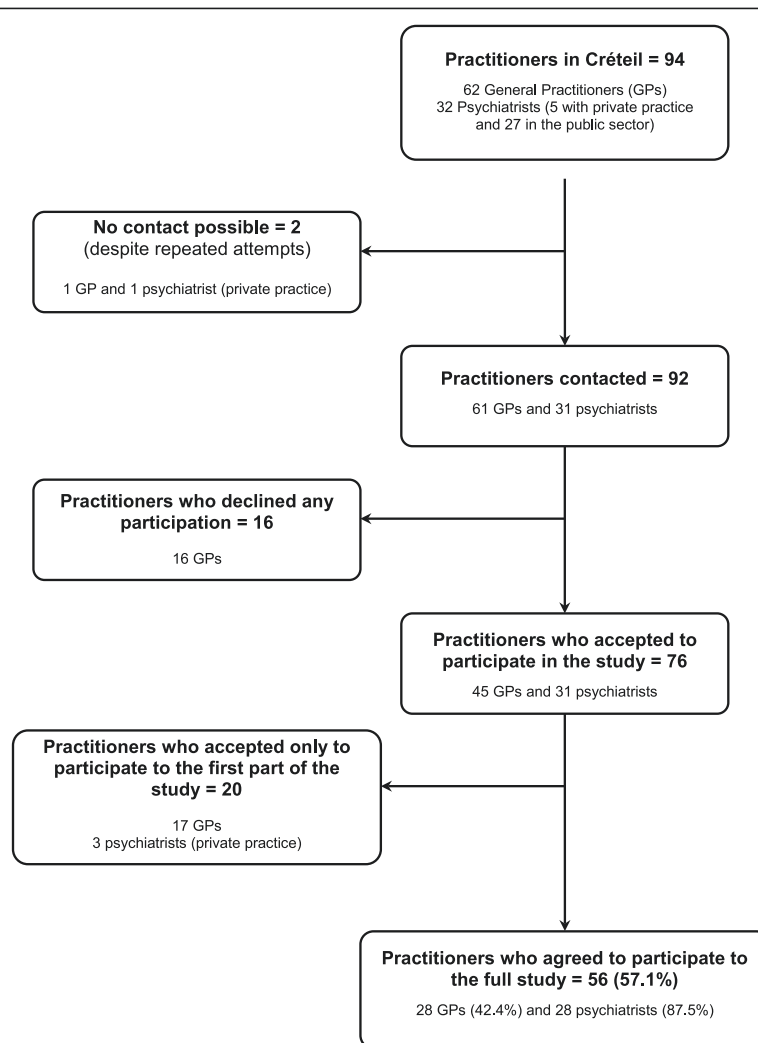


Fig. 1 Practitioners present in the catchment area and their participation in the study

This gives an estimate of 3.31 for subjects lost for this reason.

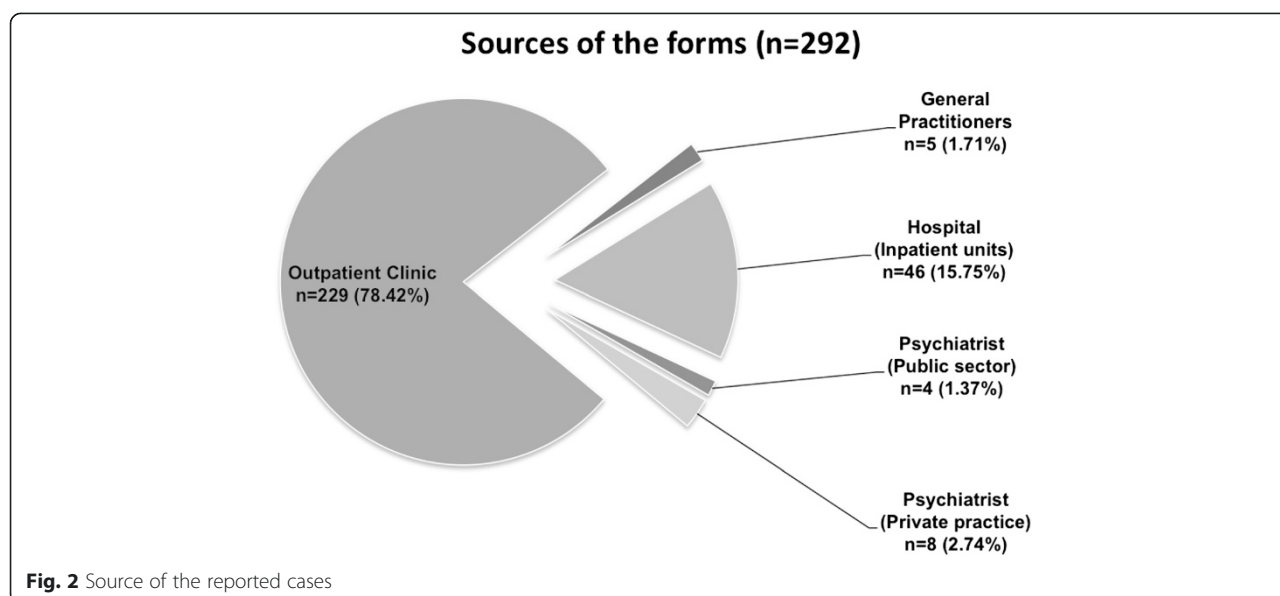
For private practice practitioners who participated in the whole study, the number of subjects actually reported ($N=5$) divided by the number expected ($N=56$) was of 0.09. The practitioners who participated only in the first step of the study estimated the number of subjects that they treated for psychosis to be 15. As such, the number of subjects lost due to these practitioners not participating in the whole study was estimated at 1.35. The mean number of subjects reported by the GPs participating in the whole study was 0.18. As such, it was estimated that the number of subjects for the 17 GPs not participating in the study to be 3.06. For the psychiatrist that did not participate in the study, we estimated the number of patients based on the number of patients (without duplicates) reported by the private psychiatrists that did participate in the whole study, i.e. 7.

Adding all these numbers, the number of forms that we expected to receive if the study continued for a longer period of time and if all practitioners had agreed to participate, was 265.69.

Finally, the leakage study revealed that the proportion of cases not reported was 3.49 %. When the same proportion was added to the previous estimate, we obtained a total number of cases of 274.96 and a prevalence of 4.08 per 1000 (95 % CI 2.30-5.85).

Estimate of the prevalence of treated psychosis among the population of Créteil (including cases treated outside Créteil)

This estimate is based on the number of subjects with psychosis from Créteil and treated in or outside Créteil. The later number was estimated to be equivalent to the number of patients living outside Créteil, but treated in Créteil, i.e. 35. (30 cases living outside Créteil identified



during the data collection plus 5 cases identified during the leakage study). As such, the estimate of the total prevalence of treated psychosis in Créteil is 4.60 per 1000 (95 % CI 2.71-6.48) (see Fig. 4 for more details).

Estimation of the raw prevalence at shorter intervals

Figure 5 shows the curve of the prevalence estimated weekly, based on reported cases. For the general estimate of prevalence, a 5 week period seems appropriate. A 6 week period seems more appropriate, if more details are required, such as prevalence broken down by gender and age bands (further details available from the authors on request).

Discussion

In this study, we report data on period prevalence (8 weeks) of treated psychotic disorders in an urban area in France. After adjustment for potential sources of lost cases, the prevalence of treated psychosis was estimated to be 4.60 per 1000. Most of the cases were outpatients (79.79 %) that were treated by psychiatrists (98.29 %) in the public sector (95.55 %).

Table 1 Raw prevalence rates by sex and age-bands

Age Bands	F (95 % CI)	M (95 % CI)	Total (95 % CI)
18-24	1.01 (0.13-1.90)	1.57 (0.41-2.73)	1.28 (0.55-2.00)
25-34	2.27 (1.19-3.35)	6.08 (4.18-7.98)	4.03 (2.98-5.08)
35-44	3.80 (2.28-5.31)	8.41 (6.11-10.71)	6.05 (4.69-7.42)
45-54	4.92 (3.22-6.62)	5.08 (3.20-6.95)	4.99 (3.73-6.25)
55-64	3.60 (1.94-5.26)	3.77 (1.98-5.55)	3.68 (2.46-4.89)
65+	1.34 (0.41-2.27)	1.18 (0.15-2.22)	1.27 (0.58-1.97)
Total	2.87 (2.35-3.39)	4.71 (3.95-5.47)	3.72 (3.26-4.18)

Taking into account the limitations of the study in regard to duration (i.e. adjusting for the 8 weeks of the study period), location (adjusting for patients receiving their treatment outside Créteil), number of participating practitioners or the inherent imperfect reporting of cases (leakage study), the estimated prevalence (3.72 per 1000) increased by more than 20 %. In a systematic review, Goldner and colleagues found a period prevalence for schizophrenia and related disorders of 6.0 per 1000 (95 % CI 3.8-9.1). Our figures are in the lower half of this confidence intervals, which may be due to the shorter study period (8 weeks vs. 1 year) and/or to the inclusion of only treated cases in the study reported here [2].

An interesting finding is indicated by the shape of the graph of prevalence by age-bands. Based on the assumption of lifetime disorders, it was expected that the prevalence would be larger in later age bands, with the possible exception of the last age band when, due to an excess mortality in patients with psychosis and small incidence numbers, a slower decline in prevalence would have been expected. Instead, we observed the highest prevalence of psychosis in the 35–45 year age band. The lower prevalence in subsequent age bands could be due to excess mortality in psychotic patients, or to secular trends for prevalence (increases in incidence/prevalence in more recent years). However, given the amplitude of this decline (almost 40 % between the 35–45 and the 55–65 age bands), it seems unlikely that such explanations could completely account for the observed trend, instead suggesting that psychosis, once diagnosed, is not a life-time treated disorder.

Incidence rates from the same area are of 0.22 per 1000 subjects*year [21], therefore suggesting a mean time of 15 to 20 years of treated psychosis. This seems to be consistent with epidemiological data on schizophrenia

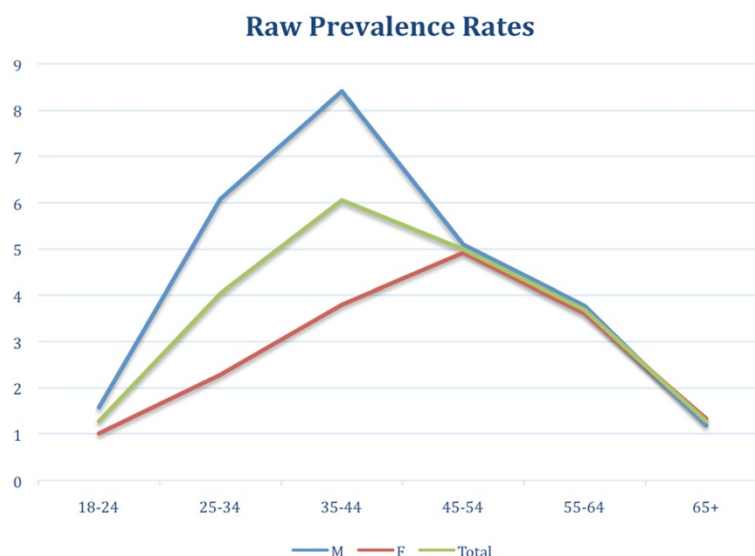


Fig. 3 Raw prevalence (per 1000) by sex and age-bands

summarized by Saha and colleagues for the prevalence [7] and McGrath and colleagues for incidence (0.15 per 1000 population*year median incidence for schizophrenia), as well as being consistent with studies [22] that reported both incidence and prevalence data (summarized by Saha et al. [8]), suggesting the same (mean) interval of follow-up.

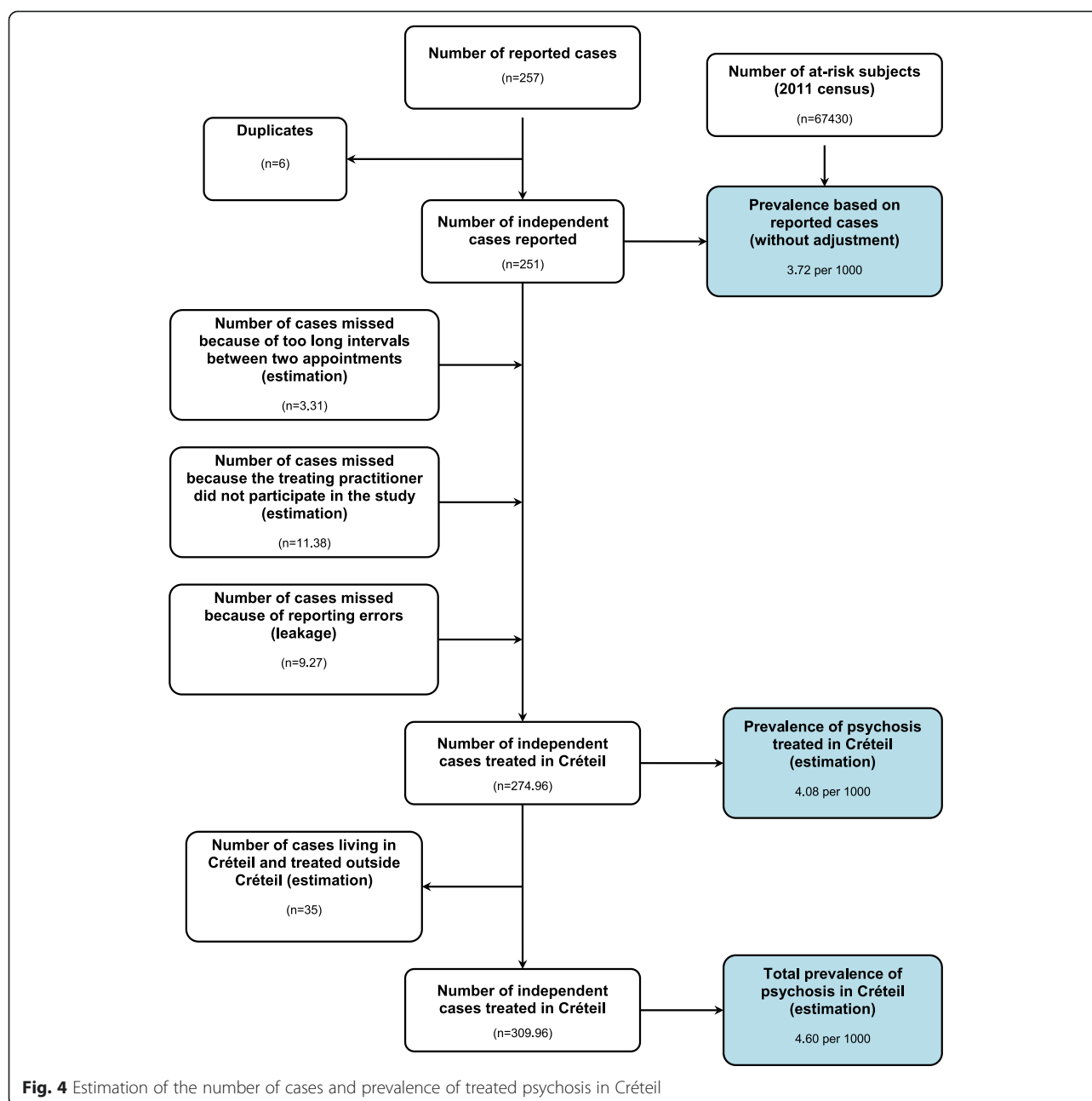
Various reasons for this could be suggested: a mixture of short lived disorders and chronic, life-long disorders, chronic patients moving preferentially out of the area (for example to specialized care facilities), milder clinical forms that are no longer treated, or complete recovery.

Based on longitudinal and long-term follow-up studies, the annual rate of recovery was estimated by Saha and colleagues to be 1.37 % [8] suggesting that, although recovery could explain part of the observed data, it is probable that it is not the sole explanation. Data from a more recent meta-analysis of studies on recovery from schizophrenia and related disorders [23], found a similar annual recovery rates (1.4 %). However, this study also suggested that this rate diminishes with the duration of the disorder [23]. At a constant 1.4 % annual recovery rate (and without any new cases), the number of subjects not recovered after 20 years will be around 75 % of the initial number. We found a significantly larger difference (40 %) between the third (35–44) and fifth (55–65) age-bands suggesting that, although recovery could explain a significant part of the observed data, it is unlikely that it is the sole explanation. Finding the explanation for this observation deserves further studies, especially, longitudinally derived data.

As mentioned in the introduction, there are very few studies on the prevalence of psychotic disorders in France.

The most recent data are from the French Mental Health in General Population (MHGP). The figures for psychotic disorders in this study were 2.7 % comprised of 0.7 % single psychotic episodes and 2 % recurrent psychotic disorders [15]. Our figures are smaller. Part of the difference could be due to the MHGP study reporting lifetime prevalence, whereas we reported period prevalence. Another important difference is that we reported treated psychosis and they reported all cases, treated or not. Finally, the difference may be due to some of the subjects in the MHGP study not having been diagnosed with a psychotic disorder according to DSM criteria, given the lack of duration and/or impairment criteria in that study. Although the MINI showed excellent psychometric qualities in a validation study conducted in a sample comprised of mainly psychiatric patients [17], its diagnostic accuracy, especially specificity, in the general population has, to our knowledge, not been assessed.

There are several limitations in our study that have to be acknowledged. Some of the physicians did not participate in the study. Although we tried to estimate the number of cases missed for this reason, there are uncertainties about the exact number of cases. We were surprised by the difference between the number of cases anticipated by the practitioners and the actual number of cases reported. In retrospect, one possible explanation is that they included in their estimation, those patients suffering from psychosis but for whom antipsychotic treatment was being prescribed by another physician. It is of note that the two methods of estimating the number of cases lost due to the GP not participating in the whole study (i.e. based on the mean number of subjects reported by participating GP or based on the number of subjects anticipated) lead to similar results.



However, not taking into account the number of cases anticipated by the psychiatrists that participated only in the first step (and consider that they had the same number of patients as the only private practice psychiatrist that did participate) would have resulted, in our view, in an over-estimation. Using this method, the number estimated would have been of 21 in considerable contrast to their estimation of no subject for which they prescribed anti-psychotic treatment (in their practice they mostly provided psychotherapy).

Another limitation of the study was that there was no information from the non-participating physicians and

therefore, we cannot be sure that data from the participating practitioners accurately represent all cases. However, more than 80 % of the physicians from the area participated in at least to the first part of the study. The physicians that did not participate were, for the most part, GPs, which was the category of physicians that reported the smallest number of cases. As such, the number of cases lost for this reason is probably small.

In order to estimate the number of cases lost because errors in reporting, a leakage study was carried out. However, this study was limited to psychiatrists from the outpatient clinic and it is uncertain that extending the findings from

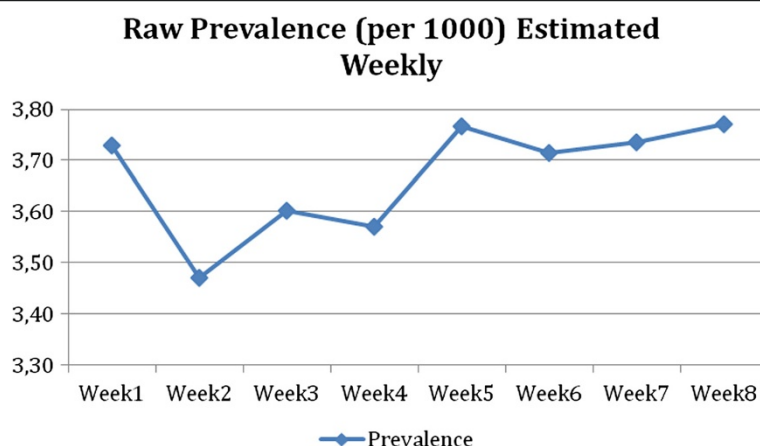


Fig. 5 Raw prevalence estimated weekly

the leakage study to all cases would have been appropriate. Nevertheless, the leakage study covered a large majority of reported cases (almost 80 %), indicating that even if the leakage study results for the remaining physicians had been different, it is probable that the impact on the overall estimation of cases would have been limited.

We had no means to exactly assess the number of subjects living in the area but treated outside Créteil. Créteil is in close proximity to other urban areas (including Paris), but is also well equipped for treating patients with psychotic disorders. As such, although it is probable that there is a significant number of subjects that are treated outside their home town, it is also probable that for Créteil this number does not exceed the number of patients treated here but living outside Créteil.

Another limitation of our study is that we did not record specific diagnoses. This limits our capacity to compare our results with those in the literature, as most previous studies reported data only for schizophrenia. Our method of identifying cases relied on the presence of characteristic symptoms, which we thought would be more reliable and comparable across physicians than specific diagnoses, especially for cases identified by GPs.

One important point to note is the reporting here of the prevalence of treated psychosis which is, by definition, smaller than the prevalence of psychosis as a whole. The number of untreated cases cannot be estimated from this study. We also made the choice to limit our study to psychotic disorders as defined by DSM-IV-TR, also called non-affective psychoses. As a consequence, our findings do not apply to all disorders with psychotic features, such as mood disorders with psychotic features (sometimes referred as "affective psychoses").

Finally, our study took place in a highly urbanized site. It is not clear if prevalence of psychotic disorders is influenced by urbanization. Although the review by Saha and colleagues did not find significant differences in prevalence

according to the degree of urbanisation, this contrasts with consistent data showing significantly higher incidence of psychotic disorders in urban areas [7, 24, 25]. Therefore, at this point, our results cannot be generalized to the whole French population, especially to more rural sites.

There are several potential implications of our results. Firstly, they underscore the need to reinforce mental health services that aim to provide adequate and specific care to young patients. Secondly, they suggest that more research is needed to understand the sizable difference in prevalence between subjects in their 40s and subjects in the 55–64 age-band. It is essential that future investigations should explore the outcome, and the need for psychiatric care, of patients that are no longer in contact with mental health services. This may require a raising of the awareness of this phenomenon and is likely to necessitate a better collaboration between psychiatrists and GPs.

Conclusions

The estimates in our study are in line with expected numbers that are based on studies conducted in other countries. In our study, careful consideration of causes of missed cases and gathering of complementary data (including a leakage study) aimed at estimating the number of lost cases, resulted in a significant increase in the estimated prevalence (more than 20 %). This indicates that careful consideration of methodological limitations, prior to study commencement, is essential in order to obtain valid prevalence estimates.

An interesting finding, deserving further investigations, is the marked differences between age specific prevalence rates, with surprisingly relatively low figures in the 55–64 age-band, a finding that is more pronounced in men. Understanding the origin of the difference between prevalence in the 35–44 and 55–64 age-bands may contribute to the provision of new public health measures that aim to reduce mortality in this population, as well as improving

the identification and treatment of patients that are still symptomatic but no longer in treatment.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Authors' contributions

AS, ML and FS participated in the conception and design of the study; AS and FS coordinated the study; GB, GS, BP and JRR participated in the acquisition of data; GB performed the analyses; AS, GB, FS wrote the first draft of the manuscript. All authors participated in the writing and revision of the successive drafts of the manuscript and approved the final version.

Acknowledgments

This study was supported by a "PHRC" grant (Clinical Research Hospital Program, registered as P100134) from Assistance Publique - Hôpitaux de Paris (AP-HP). The funding body had no further role in the study design; in the collection, analysis, and interpretation of data; in the writing of the report; and in the decision to submit the paper for publication.

We thank all the participating physicians who, by their reporting of cases, made this study possible.

Author details

¹AP-HP, DHU PePSY, Groupe Hospitalier "Mondor", Pôle de Psychiatrie, Créteil 94000, France. ²INSERM (French National Institute of Health and Medical Research), U955, team 15, Créteil 94000, France. ³UPEC, University Paris-Est, Faculté de médecine, Créteil 94000, France. ⁴Fondation FondaMental, Créteil 94000, France. ⁵University François-Rabelais of Tours, PAV EA 2114, Tours 37000, France. ⁶CHRU de Lille, Department of Psychiatry, Fontan Hospital, Lille 59000, France. ⁷Pôle de Psychiatrie, Hôpital "A. Chenevier", Pavillon Hartmann, 40, rue de Mesly, Créteil 94000, France.

Received: 28 May 2015 Accepted: 14 August 2015

Published online: 25 August 2015

References

- van Os J, Kapur S. Schizophrenia. *Lancet*. 2009;374:635–45.
- Goldner EM, Hsu L, Warchip P, Somers JM. Prevalence and incidence studies of schizophrenic disorders: a systematic review of the literature. *Can J Psychiatry Rev Can Psychiatr*. 2002;47:833–43.
- Holley HL. Geography and mental health: a review. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 1998;33:535–42.
- Skapinakis P, Lewis G. Epidemiology in community psychiatric research: common uses and methodological issues. *Epidemiol Psychiatr Soc*. 2001;10:18–26.
- Jablensky A. Research methods in psychiatric epidemiology: an overview. *Aust N Z J Psychiatry*. 2002;36:297–310.
- Byrne N, Regan C, Howard L. Administrative registers in psychiatric research: a systematic review of validity studies. *Acta Psychiatr Scand*. 2005;112:409–14.
- Saha S, Chant D, Welham J, McGrath J. A systematic review of the prevalence of schizophrenia. *PLoS Med*. 2005;2, e141.
- Saha S, Barendregt JJ, Vos T, Whiteford H, McGrath J. Modelling disease frequency measures in schizophrenia epidemiology. *Schizophr Res*. 2008;104:246–54.
- de Salvia D, Barbato A, Salvo P, Zadro F. Prevalence and incidence of schizophrenic disorders in Portogruaro. An Italian case register study. *J Nerv Ment Dis*. 1993;181:275–82.
- Widerlöv B, Lindström E, Kitarling L. One-year prevalence of long-term functional psychosis in three different areas of Uppsala. *Acta Psychiatr Scand*. 1997;96:452–8.
- Regier DA, Farmer ME, Rae DS, Myers JK, Kramer M, Robins LN, et al. One-month prevalence of mental disorders in the United States and sociodemographic characteristics: the Epidemiologic Catchment Area study. *Acta Psychiatr Scand*. 1993;88:35–47.
- Brunetti P. Rural Vacluse: Two surveys on the prevalence of mental disorders. Summary of data. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 1975;263:12–5.
- Sadoun R, Quemada N, Chevalier A. Une approche épidémiologique des psychoses. [An epidemiological approach to psychoses]. *Encéphale Rev Psychiatr Clin Biol Thérapeutique*. 1979;5:99–113.
- Jay M, Gorwood P, Feingold J, Leboyer M. A one year prevalence study of schizophrenia on Reunion Island. *Eur Psychiatry*. 1997;12:284–8.
- Amad A, Guardia D, Salleron J, Thomas P, Roelandt J-L, Vaiva G. Increased prevalence of psychotic disorders among third-generation migrants: results from the French Mental Health in General Population survey. *Schizophr Res*. 2013;147:193–5.
- Falissard B, Loze J-Y, Gasquet I, Duburc A, de Beaurepaire C, Fagnani F, et al. Prevalence of mental disorders in French prisons for men. *BMC Psychiatry*. 2006;6:33.
- Leclerc Y, Sheehan D, Weiller E, Amorim P, Bonora I, Harnett Sheehan K, et al. The Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI). A short diagnostic structured interview: reliability and validity according to the CIDI. *Eur Psychiatry*. 1997;12:224–31.
- Caria A, Roelandt J-L, Bellamy V, Vandeborre A. "Mental Health in the General Population: images and realities (MHGP)": methodology of the study. *L'Encéphale*. 2010;36(3 Suppl):1–6.
- Institut national de la statistique et des études économiques (INSEE). [http://www.insee.fr/en/bases-de-donnees/default.asp?page=recensements.htm]
- American Psychiatric Association. *Dsm-IV-TR: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. Washington, D.C.: The Association; 2000.
- Szöke A, Charpeaud T, Galliot A-M, Vilain J, Richard J-R, Leboyer M, et al. Rural–urban variation in incidence of psychosis in France: a prospective epidemiologic study in two contrasted catchment areas. *BMC Psychiatry*. 2014;14:78.
- McGrath J, Saha S, Chant D, Welham J. Schizophrenia: a concise overview of incidence, prevalence, and mortality. *Epidemiol Rev*. 2008;30:67–76.
- Jaaskelainen E, Juola P, Hirvonen N, McGrath JJ, Saha S, Isohanni M, et al. A Systematic Review and Meta-Analysis of Recovery in Schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2012;39:1296–306.
- March D, Hatch SL, Morgan C, Kirkbride JB, Bresnahan M, Fearon P, et al. Psychosis and place. *Epidemiol Rev*. 2008;30:84–100.
- van Os J, Hanssen M, Bijl RV, Vollebergh W. Prevalence of psychotic disorder and community level of psychotic symptoms: An urban–rural comparison. *Arch Gen Psychiatry*. 2001;58:663–8.

Submit your next manuscript to BioMed Central and take full advantage of:

- Convenient online submission
- Thorough peer review
- No space constraints or color figure charges
- Immediate publication on acceptance
- Inclusion in PubMed, CAS, Scopus and Google Scholar
- Research which is freely available for redistribution

Submit your manuscript at
www.biomedcentral.com/submit



SCIENTIFIC REPORTS

OPEN

Spatial distribution of psychotic disorders in an urban area of France: an ecological study

Received: 13 January 2016

Accepted: 27 April 2016

Published: 18 May 2016

Baptiste Pignon^{1,2,3,4}, Franck Schürhoff^{1,2,3,5}, Grégoire Baudin^{1,2,3,6}, Aziz Ferchiou^{1,2,3}, Jean-Romain Richard^{2,3}, Ghassen Saba^{1,2,3}, Marion Leboyer^{1,2,3,5}, James B. Kirkbride⁷ & Andrei Szöke^{1,2,3}

Previous analyses of neighbourhood variations of non-affective psychotic disorders (NAPD) have focused mainly on incidence. However, prevalence studies provide important insights on factors associated with disease evolution as well as for healthcare resource allocation. This study aimed to investigate the distribution of prevalent NAPD cases in an urban area in France. The number of cases in each neighbourhood was modelled as a function of potential confounders and ecological variables, namely: migrant density, economic deprivation and social fragmentation. This was modelled using statistical models of increasing complexity: frequentist models (using Poisson and negative binomial regressions), and several Bayesian models. For each model, assumptions validity were checked and compared as to how this fitted to the data, in order to test for possible spatial variation in prevalence. Data showed significant overdispersion (invalidating the Poisson regression model) and residual autocorrelation (suggesting the need to use Bayesian models). The best Bayesian model was Leroux's model (i.e. a model with both strong correlation between neighbouring areas and weaker correlation between areas further apart), with economic deprivation as an explanatory variable (OR = 1.13, 95% CI [1.02–1.25]). In comparison with frequentist methods, the Bayesian model showed a better fit. The number of cases showed non-random spatial distribution and was linked to economic deprivation.

Ecological studies are performed at a population rather than individual level, allowing the analysis of group exposure and response without measuring individual exposure-response¹. These studies are useful to describe the spatial distribution of diseases, and allow analyses of relationships between population characteristics and the distribution of disease cases. At a neighbourhood level, they can highlight sources of heterogeneity underlying spatial patterns, and reveal trends that may not be apparent at an individual level. Consequently, they are useful for epidemiological research and health services planning. Small area variations, in particular, are easier to interpret, and less subject to ecological bias created by the within-area heterogeneity of exposure².

Most previous reports on geographical variations of non-affective psychotic disorders (NAPD)—at a “macroscopic” (i.e. between regions or countries) or at a neighbourhood level—have studied incidence rather than prevalence. Several incidence studies reported influences of various factors, such as urbanicity^{3,4}, migrant and ethnic density^{5–7}, social deprivation^{7–9} or social fragmentation^{7,10–12}. Incidence studies can provide information about factors occurring before (or at) the start of the disorder, which is suggestive of causality. Thus, they are considered as the reference for epidemiological studies of disease risk factors. Prevalence estimates are influenced not only by risk factors but also by different courses of the disease. As such, they are less useful in identifying risk factors, but can provide insight on factors associated with different evolutive disease patterns, and thereby disease modifiers¹³. Such studies are therefore complementary to incidence studies. In addition, they can also provide information for the allocation of healthcare resources¹⁴.

Most reports on the geographical variations in NAPD prevalence have involved macroscopic variations of values^{15,16}. Very few studies have explored prevalence rates at an ecological neighbourhood level, and even less have

¹AP-HP, DHU PePSY, Hôpitaux universitaires Henri-Mondor, Pôle de Psychiatrie, Créteil, 94000, France. ²INSERM, U955, team 15, Créteil, 94000, France. ³Fondation FondaMental, Créteil, 94000, France. ⁴CHRU de Lille, Pôle de psychiatrie, Hôpital Fontan, Lille, 59000, France. ⁵UPEC, Université Paris-Est, Faculté de médecine, Créteil, 94000, France. ⁶Université François-Rabelais de Tours, PAV EA 2114, Tours, 37000, France. ⁷Division of Psychiatry, UCL, London, W1T 7NF, UK. Correspondence and requests for materials should be addressed to B.P. (email: baptistepignon@yahoo.fr)

analysed the factors influencing their variation. For instance, Tizón compared two socially contrasted areas of Barcelona, and found a significantly higher prevalence in the lower socio-economic status (SES) area¹⁷. Recently, at an individual level, Termorshuizen *et al.* observed an influence of ethnic density on NAPD prevalence¹⁸.

Ecological studies of geographical variations of NAPD raise several methodological/statistical issues. The variance of rare count-based outcomes often exceeds the mean, and thus violates a key assumption of the Poisson regression, which is the standard statistic for count-based data. Other frequentist models could circumvent this problem, such as models using negative binomial regression. However, data relating to a set of non-overlapping spatial areal units often exhibit spatial residual autocorrelation¹⁹, whereby counts in neighbouring areas are more similar than counts in areas further apart^{2,9}. This autocorrelation violates the assumption of independence of residuals and independence of variance of residuals (i.e. homoscedasticity), which are key assumptions in all frequentist methods^{20,21}. Indeed, it means that the statistical model used to analyse the data takes into account the whole variance of the data. Frequentist models with a scale parameter could take this autocorrelation into account, but Bayesian models offer a more natural approach to simultaneously modelling spatial dependency between neighbourhoods²². Such models avoid these difficulties by explicitly modelling spatial auto-correlation based on an *a priori* expectation of the spatial structure (conditional autoregressive (CAR) Bayesian models)^{19,23}. To our knowledge, only one study of prevalent cases used Bayesian methods²⁴. In this study, Moreno *et al.* identified one “hotspot” (i.e. clusters of high prevalence areas) of schizophrenia. This study shows the utility of Bayesian spatial methods for geographical analyses of NAPD. However, the authors did not study the relationship with ecological variables.

The aim of the present study was to study the spatial distribution of prevalent cases of NAPD in an urban area of France, and analyse its relationship with ecological variables. To this end, we assessed validity and goodness of fit of several frequentist and Bayesian models. Based on previous studies on the distribution of incident or prevalent cases, we also included in these models three ecological/population variables: migrant density, economic deprivation and social fragmentation.

Methods

Catchment area and population at risk. The catchment area included two adjacent cities in the southeast of Paris (France): Créteil and Maisons-Alfort. For the enumeration of census data, the French National Institute for Statistics and Economic Studies (“INSEE”) divides cities in geographical areas (named “IRIS”). These areas are homogeneous in habitat type. Boundaries between IRIS areas are based on major natural or man-made features of the urban fabric (main roads, bodies of water, etc.)²⁵. Créteil and Maisons-Alfort include 54 IRIS. One peripheral area, which was estimated to include 925 residents, designated as an area for travellers, was excluded from analyses because of difficulties in enumerating this population accurately for both NAPD cases and census data. According to the 2010 census, the 53 remaining IRIS comprise between 1223 and 4977 residents (mean: 2064, standard-deviation: 705), making a total population at-risk (i.e. 18 years old and over) of 109 397 (66 681 in Créteil and 42 716 in Maisons-Alfort)²⁶.

The catchment area is a densely populated area, with 8568 inhabitants per square kilometre, with a high migrant density (migrants represent 19.8% of the population), and a high unemployment rate of 12.6%. For comparison, the larger Ile-de-France region, in which our catchment area falls, has a population density of 991 per square kilometre, 18.2% of migrants and 8.8% unemployment rates. In mainland France, the density is 99, the migrant density is 8.9% and the unemployment rate is 10.6%.

Case finding and data collected. Two 8-week studies of the treated prevalence of NAPD (namely schizophrenia, schizophreniform disorder, schizoaffective disorder and chronic delusional disorder) took place in Créteil and Maisons-Alfort. The methods used are described in detail elsewhere²⁷ and summarized below.

All physicians working in the catchment area and likely to treat patients for NAPD, namely psychiatrists and general practitioners (GPs), were contacted. During 8 weeks (in 2014 for Créteil, 2015 for Maisons-Alfort), all practitioners who agreed to participate prospectively reported on the NAPD patients that they had seen. Inclusion criteria were: 18 years old and over, meeting a diagnosis of NAPD according DSM-IV-TR (codes 295.xx, 297.x, 298.x)²⁸ and receiving antipsychotic treatment prescribed during the consultation. Exclusion criteria were: psychotic symptoms caused by the effects of a substance; a general medical condition; or a mood disorder. Special attention was given to avoid patient duplications. Socio-demographic data concerning each patient, including the IRIS of residence, were collected. This prospective report was complemented by several methods estimating the number of missed cases, including leakage studies, which led to the identification of additional cases. Patients living in long-term care facilities or outside the catchment areas were excluded from the spatial analyses of the present report.

Prevalence rate ratios, indicating the ratio between actual prevalences and the expected prevalences, were calculated for each IRIS. Expected prevalences were calculated on the basis of the prevalence by age-band and gender in the overall catchment area and on the number of persons at risk by age-band and gender in each IRIS.

The relevant Regional Ethical Committee (Comité de Protection des Personnes Ile-de-France VI) examined and approved the study protocol (number 2011-A01209-32) in accordance with the Helsinki Declaration. Written consent was not requested because the Ethical Committee agreed that, for ethical reasons, it was important to preserve anonymity of the subjects. Thus, all data sent to the researchers were anonymous and patients were not in contact with the research team.

Statistical analyses. *Overview.* Our aim was to study the spatial distribution of NAPD, thereby identifying the most appropriate statistical model, i.e. that best fitted the data. To achieve this, we modelled the number of cases in each area (dependent variable) as a function of several independent variables. We used three main statistical methods, of increasing complexity: Poisson regression, negative binomial regression and Bayesian (spatial)

methods. We began with the simplest method (Poisson) and moved to more complex methods only if, based on validity tests, this proved to be necessary. For each tested statistical method, we used a forward-fitting selection method to test models with an increasing number of explanatory variables.

The independent variables were chosen among potential confounders and explanatory variables. As the number of cases in each IRIS could reflect difference from the number of at risk residents, percentage in age-bands, or gender^{16,29}, we systematically adjusted for these factors (i.e. confounding variables). Based on previous research, we chose to study three putative explanatory variables, which are detailed below. The initial models included only the potential confounders, followed by models with an increased number of explanatory variables, which were retained only if they improved less complex models.

Methods to choose the best model, among options that differed in the number of explanatory variables for all statistical methods, as well as in their prior assumptions for the Bayesian models, were based on the usual statistical fit diagnostics: Akaike Information Criterion (AIC) for frequentist models, and Deviance Information Criterion (DIC) for Bayesian models³⁰. These statistical tools give an estimate of the model fit, penalized for complexity, such that smaller values indicate better models.

Finally, based on the best model selected in the previous steps, we calculated the values of posterior relative risk (RR), i.e. smoothed risk, in order to identify areas that showed a significant increase in prevalence ("hotspots").

Data used in the analyses. To adjust for age and gender, we used the procedure recommended by Guo³¹. Four age-bands were available for the denominator from the census data. Prevalences for the two genders were similar in 3 of the age-bands, and significantly different in the 25–39yr age-band. Thus, the adjustment variables included were: the proportion of residents at risk in the 5 different groups (18–24yr age-band, females 25–39yr, males 25–39yr, 40–54yr and 55yr+). The 55yr+ age-band was used as a reference category and, thus, not included in the model. Finally, to account for the differences in population size between different IRIS areas, the log of the number of persons at risk was used as an offset. All denominator data came from the 2010 French national census.

Based on the previous literature concerning NAPD^{10,16,32} and from data available from the census, the independent explanatory variables included in the statistical models were measures of economic deprivation (ECON), migrant density (MIG) and social fragmentation (FRAG) for each IRIS. To calculate these variables, we used proxies derived from the most recent available census measures (i.e. 2010 census)²⁶. ECON was based on the percentage of people unemployed and the proportion of households not owning (at least) one car^{8,10,11}. MIG was based on the percentage of first-generation migrants (i.e. those foreign-born) and of foreigners in the area^{6,18}. FRAG was based on the proportion of people who had lived in an IRIS for less than 2 years and the proportion of people living alone¹⁰. For each of these three measures, we used the composite of two standardized scores, with a mean of 0 and a standard-deviation of 1 (i.e. a Z-score), before summing them, similar to the procedure adopted by Allardycy *et al.*¹⁰.

Statistical modelling: non-spatial (frequentist) approach. The first analyses used frequentist models, i.e. models considering IRIS as randomly distributed, whereby the number of cases in each IRIS were analysed independently of location. The first model used the Poisson regression. The validity of this method requires that the mean of the dependent variable is (approximately) equal to its variance. However, in small area-level studies of rare disorders, the variance of the number of cases often exceeds the mean, defined as overdispersion⁹. Consequently, dependent variable overdispersion was tested using Dean's test³³.

In case of significant overdispersion, a negative binomial regression model was used instead, as recommended by Cameron et Triverdi²¹. As stated above, for these two frequentist models, we used a forward-fitting selection. We begun with confounding variables, and then added each of the explanatory variables (ECON, MIG, FRAG) in turn. If the AIC score showed an improvement of the fitting, we chose the best model and then tested more complex models adding the remaining explanatory variables, one at a time; and so on for the third explanatory variable.

Once we found the best frequentist model (using Poisson or negative binomial regression), we used Moran's I test to assess the existence of spatial residual autocorrelation³⁴. The existence of a significant spatial autocorrelation points to the necessity of using CAR models to represent this spatial autocorrelation.

Finally, to graphically represent the quality of fitting of the best frequentist model, we mapped the ratio between fitted values from the model and actual values from the data.

Statistical modelling-spatial (Bayesian) approach. CAR models are specified in a Bayesian framework, where inference is based on Markov Chain Monte-Carlo (MCMC) simulation, i.e. simulation to combine the prior distribution with the data, leading to the posterior likelihood¹⁹. Bayesian models allow the correlated structure of random effects to be specified a priori, with CAR models based on an adjacency matrix of the areal units. Several versions of the CAR model have been developed, differing in the prior assumptions about the spatial structure of the data. To choose the spatial model that best suits the data, we compared the different models implemented in CARBayes R package. The first model is the independent model (IND), which assumes no spatial correlation and weights the risk in each area toward the overall mean. The second model is the intrinsic autoregressive (IAR) model, which weights the risk in each area by the risks in immediately adjacent areas. More complex global models, which make assumptions about the nature of the spatial random effect, include both a strong spatial correlation component (between neighbouring areas) and weaker spatial correlation (between areas further apart). Two such models are implemented in CARBayes: Besag, York and Mollié's (BYM) and Leroux's models (for more details, see Lee¹⁹). Leroux's model, particularly, includes separate parameters for overdispersion phenomenon and the strength of spatial dependence³⁵. To find the best fitting Bayesian model (type of model and explanatory

Age-bands	Female	Male	Total
	Number of cases	Number of cases	Number of cases
	Population-at-risk ¹	Population-at-risk ¹	Population-at-risk ¹
	Prevalence (%) [95% CI ²]	Prevalence (%) [95% CI]	Prevalence (%) [95% CI]
18–24	6	11	17
	7651	6799	14450
	0.07 [0.01–0.15]	0.16 [0.07–0.25]	0.12 [0.07–0.18]
25–39	31	86	117
	15865	14859	30724
	0.20 [0.12–0.26]	0.58 [0.46–0.70]	0.38 [0.31–0.45]
40–54	69	85	154
	12906	11108	24014
	0.53 [0.39–0.67]	0.76 [0.61–0.91]	0.64 [0.54–0.74]
55+	36	34	70
	31752	25953	57705
	0.11 [0.07–0.15]	0.13 [0.09–0.17]	0.12 [0.09–0.15]

Table 1. Number of cases and prevalences per gender and age-band. ¹Population-at-risk: number of resident aged 18 and over. ²CI: Confidence interval.

variables), we used the forward-fitting modelling approach, as described for frequentist approaches, and using the DIC to assess the fit.

As is standard practice with Bayesian hierarchical modelling, all models were run for several thousand “burn-in” iterations to achieve convergence. This convergence was assessed using Geweke’s method (with Z-score absolute values from Geweke diagnosis < 1.96 suggesting that convergence has been achieved)³⁶.

As for frequentist model, we mapped the ratio between fitted values from the model and observed values, in order to graphically represent the quality of the model.

Finally, we compared the fit of the best non-spatial and spatial models. To this end, we used two statistical criteria: the coefficient of determination (r^2) between observed and predicted values for each IRIS, and the root mean squared deviation (RMSD). We considered a higher proportion of variance explained by the model (higher r^2) and a smaller mean differences between predicted and observed values (smaller RMSD), as indicative of a better fit.

Once the model that best fitted the data was identified, we calculated the values of smoothed risk, as the number of cases predicted by the model (posterior fitted values) divided by the expected number of cases (based on the standardized prevalence, according to gender and age) in each area. Following Richardson *et al.*, we considered that smoothed risk that exceeded unity with a 75% probability identified raised-risk areas, with neighbourhoods having such smoothed risk being defined as “hotspots”².

Software. For all analyses and map creations, we used the R software version 3.1.0 (<http://www.R-project.org>), with the CARBayes package for the spatial analyses¹⁹. Geweke’s method was used as implemented in the Coda package³⁷.

Results

Descriptive statistics. 462 patients treated for NAPD were identified, including 104 living outside the catchment area or in long-term care facilities; thus 358 cases were finally included in the spatial analysis (64.0% from Créteil; 36.0% from Maisons-Alfort). Most of the cases were outpatients (83.7%), being treated by psychiatrists (97.7%) in the public sector (93.3%).

Number of cases per IRIS ranged from 0 to 23 (mean number of cases per IRIS: 6.75, standard-deviation: 4.29). Numbers of cases and prevalences per gender and age-band can be found in Table 1. Figure 1 represents the map of prevalences rate ratios per IRIS.

Statistical modelling. *Frequentist methods: Poisson and negative binomial regression models.* The best Poisson model (smallest AIC) was the one with ECON as sole explanatory variable (with more cases in more deprived areas, OR = 1.13, 95% CI [1.04–1.23], $p = 0.003$). However, as Dean’s test showed an overdispersion (result: $7.48 > 1.96$), the model was not valid for the data.

The best negative binomial frequentist model was the one with FRAG as sole explanatory variable (non-significant association: OR = 0.89, 95% CI [0.78–1.02]), $p = 0.12$). The Moran test ($p = 0.05$) suggested that autocorrelation of residuals might be present. Thus, we decided to implement Bayesian/spatial statistical methods, and then to compare Bayesian and negative binomial frequentist best models.

A detailed description of the steps and results that led to this selection is provided in Table 2.

Figure 2a graphically represents the quality of fitting of the binomial model with FRAG as explanatory variable.

Bayesian methods. Comparison of the different Bayesian models showed that the best model (smallest DIC) was Leroux’s one with ECON as the only explanatory variable. As such, the CAR prior model that best fitted

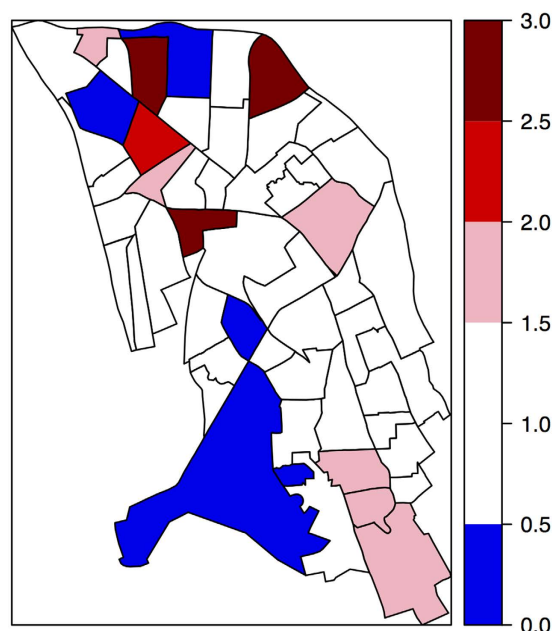


Figure 1. Map of prevalence rate ratios per IRIS (i.e. ratio between actual prevalences per IRIS on expected prevalences¹ per IRIS). ¹Expected prevalence is calculated from the prevalence by age-band and gender in the overall catchment area and the number of persons by age-band and gender at risk in each IRIS. Map created with R software (<http://www.R-project.org>) version 3.1.0.

Poisson regression model		Akaike information criterion (AIC)	
Basic model (adjusted for age and sex)		292.43	
1 explanatory variable	MIG ¹	289.57	
	ECON ²	285.77	
	FRAG ³	289.95	
2 explanatory variables: ECON+	MIG	288.59	
	FRAG	286.22	
Negative binomial regression model		Akaike information criterion (AIC)	
Basic model (adjusted for age and sex)		286.29	
1 explanatory variable:	MIG ¹	286.44	
	ECON ²	286.05	
	FRAG ³	285.94	
2 explanatory variables: FRAG+	MIG	286.72	
	ECON	286.72	

Table 2. Comparison of frequentist models. ¹MIG: Migrant density: standardized percentage of first generation of migrants (foreign-born or foreigners). ²ECON: Economic deprivation: standardized percentage of unemployed and proportion of households not owning (at least) one car. ³FRAG: Social fragmentation: standardized proportion of people who had lived in an IRIS for less than 2 years and the proportion of people living alone.

the data was characterised by both a strong correlation between neighbouring areas and a weaker correlation between areas further apart. The numbers of cases per IRIS were influenced by the economic deprivation in the small area units (with more cases in more deprived areas: OR = 1.13, 95% CI [1.02–1.25]). MIG (OR = 1.09, 95% CI [0.99–1.19]) and FRAG (OR = 0.90, 95% CI [0.78–1.04]) were not significantly associated with the number of cases per IRIS. A detailed description of the steps and results that led to this selection is provided in Table 3.

The absolute value of the Z-score (0.08) from Geweke diagnosis was lower than 1.96, showing that the model converged.

Using the 75% probability threshold to calculate smoothed risk, one hotspot was identified, being the one area in which the prevalence was significantly increased compared to that expected in the model.

Figure 2b graphically represents the quality of fitting of Leroux's Bayesian model with ECON as explanatory variable. An asterisk marks the hotspot.

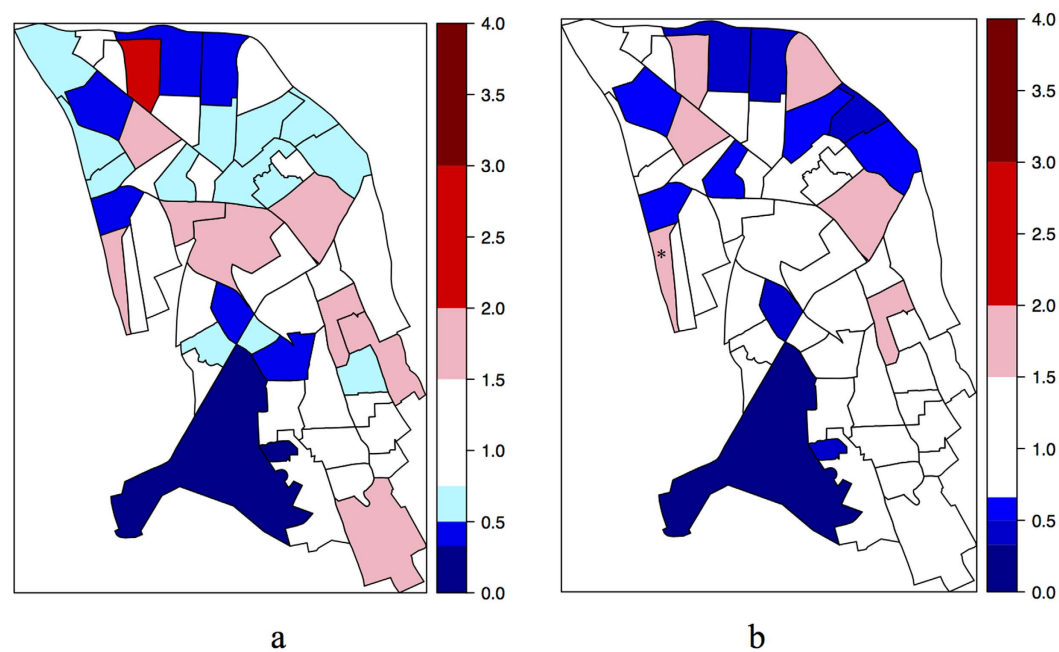


Figure 2. Map of ratio of observed values on best frequentist (a) and Bayesian (b), with the IRIS “hotspot” marked with an asterisk (*) models fitted values per IRIS. Map created with R software (<http://www.R-project.org>) version 3.1.0.

Model		Deviation Information Criterion (DIC)			
		IND ⁴	IAR ⁵	BYM ⁶	LER ⁷
Basic model (adjusted for age and sex)		270.11	270.91	270.01	269.54
MIG ¹		268.65	269.93	270.05	267.46
ECON ²		266.03	269.80	269.42	265.12
FRAG ³		266.54	270.12	271.42	267.56
Two explanatory variables: ECON+:	MIG	269.24	270.08	270.18	265.69
	FRAG	267.08	270.31	270.26	266.67

Table 3. Comparison of Bayesian models. ¹MIG: Migrant density: standardized percentage of first generation of migrants (foreign-born or foreigners). ²ECON: Economic deprivation: standardized percentage of unemployed and proportion of households not owning (at least) one car. ³FRAG: Social fragmentation: standardized proportion of people who had lived in an IRIS for less than 2 years and the proportion of people living alone. ⁴IND: independent model. ⁵IAR: intrinsic autoregressive model. ⁶BYM: Besag, York and Molié’s model. ⁷LER: Leroux’s model.

Comparison between frequentist and Bayesian models. Compared to the negative binomial frequentist model, Leroux’s model performed better as to the variance explained ($r^2 = 0.70$, compared to 0.31) and RMSD between predicted and observed values (RMSD = 324.14, compared 667.56).

Discussion

Main findings. In this study, we analysed, for the first time in France, the spatial distribution of prevalent cases of treated NAPD. This was also the first study to explore the determinants of NAPD at an ecological neighbourhood level. The main findings of this analyses showed that, in this urban area, the distribution of cases of NAPD showed non-random spatial distribution and was associated with economic deprivation. Secondly, for the first time, we showed that the fit of frequentist models was weaker than that of the Bayesian models. The model that best fitted the prevalence data was Leroux’s Bayesian model, which involves a strong correlation between neighbouring areas and a weaker correlation between areas further apart. This confirms the conclusion of Moreno *et al.* as to the necessity to use Bayesian spatial models to take into account the residual autocorrelation in analyses of small area level variations²⁴. It is of note that the best frequentist (non-spatial) model and the best Bayesian (spatial) model (i.e. negative binomial and Leroux’s models) led to different results. Moreover, as we identified only one hotspot on 53 areas, the variability of the prevalence was almost totally present in Leroux’s statistical model with the confounding variables (age, gender) as well as economic deprivation.

Comparison with precedent findings. Comparing our results with previous ecological findings is difficult due to important differences between this study and previous reports, particularly in statistical methods used and explanatory variables tested.

Scully *et al.* studied neighbourhood variations of place of birth and onset of prevalent cases of psychotic disorders, finding a significant deviation from the Poisson regression model for place of onset³⁸. They did not test for potential overdispersion and/or residual autocorrelation of the outcome, thereby making it difficult to compare their results to the findings of this study. Furthermore, their study comprised rural areas that were larger and had lived-in areas further apart than those in the present study. As such, their outcome was less likely to exhibit spatial autocorrelation. Finally, they studied place of onset of the disease, which is linked to incidence distribution and not to prevalence distribution.

In their spatial analysis of schizophrenia prevalence in the province of South Granada, comprising rural and urban areas, Moreno *et al.* aimed to identify hotspots of treated cases of schizophrenia. They used robust methods, namely Moran's test which detected spatial autocorrelation of the distribution of the outcome, which was taken into account by the use of the Bayesian spatial (BYM) model. As in the present study, these authors identified one hotspot area, which was in a zone with a very low mental healthcare accessibility. In comparison to the present study, the catchment areas were larger and less tightly connected. Also the Moreno *et al.* study did not test for ecological variables that could explain spatial distribution²⁴.

Association with ecological variables. Our study is the first to model the ecological effect of economic deprivation on spatial distribution of prevalent NAPD cases. Several previous prevalence-based study findings are consistent with an association between the distribution of NAPD and economic deprivation³⁹. Several individual-level hypotheses may be proposed to explain such an association. Firstly, as economic deprivation is associated with the incidence of NAPD^{3,7–9,40,41}, it could explain higher prevalence in deprived areas. Social drift has been suggested as a cause of the increased number of NAPD cases in deprived areas⁹. Indeed, poorer social and cognitive functioning, characteristic of NAPD, could cause social marginalization⁴², unemployment⁴³, economic deprivation, and subsequently relocation in poorer areas. Social drift is often opposed to social causation theory. However, for prevalent cases it may act in an additive way. Analyses of the migration of patients after a schizophrenia diagnosis in Quebec shows that patients are more likely to stay in, or migrate to, the most materially deprived territories^{44,45}. Secondly, NAPD patients may experience stigma, which preclude employment, consequently increasing the risk of poverty and habituation in deprived areas⁴⁶. In this way, stigma can heighten social isolation and social drift. Thirdly, economic deprivation may be a modifier factor. Indeed, patients living in deprived areas could have a more severe illness, including a longer duration of untreated psychosis and more severe cognitive impairment, as well as more addictive or depressive comorbidities. Such factors may contribute to lower remission rates and to an increase in the proportion of NAPD patients in these areas. Consistent with this hypothesis, an experimental study by Ellett *et al.* showed that walking in deprived urban areas can provoke paranoid thoughts in patients with persecutory delusions⁴⁷. These issues need to be addressed in studies at an individual-level. Moreover, these considerations should not obscure implications for the allocation of health services. Our study shows that more deprived areas harbour the greatest need for psychosis care. Previous studies showing that incidence was higher in deprived areas suggested that prevention strategies have to focus on deprived areas^{40,41}. Results of the present study suggest that higher levels of psychiatric services for psychotic disorders are required in more deprived areas.

This study showed no linkage of migrant density and social fragmentation to the spatial distribution of cases. Previous reports indicated significant associations between these factors and higher prevalence (for migrant density) and incidence (for both). One possible explanation is a lack of statistical power. However, although the association with economic deprivation was weak (OR = 1.13, 95% CI [1.02–1.25]), the statistical power of our study was sufficient to show any association. Another potential explanation could also be a selection bias. Indeed, we studied treated cases of NAPD, whilst people living in high migrant density or socially fragmented settings may have more difficulty in accessing healthcare^{41,48}. Furthermore, as studies showing associations between social fragmentation or migrant density with incidence or prevalence measures have been conducted in different contexts/countries^{10,49,50}, environmental differences could explain the discrepancies of previous finding with the present study. Future studies, especially in different contexts, are necessary to clarify such alternative causalities. The results concerning migrant density deserve further discussion. At an individual-level, there is strong evidence for a higher incidence and prevalence of NAPD among migrants^{51,52}, including in France^{49,53}. Several reports studied the influence of ethnic density. Boydell *et al.* found that incidence rate ratios (IRR) of schizophrenia in non-white ethnic minorities in South-London significantly increased as the proportion of such minorities in the local population decreased⁵. A prevalence-based study by Termorshuizen *et al.* in Utrecht, also at an individual-level, is also consistent with this “ethnic density effect”. Although the rate ratio of NAPD among ethnic minorities compared with native populations was significantly increased in all the studied neighbourhoods, there were significant individual variations according to the neighbourhood. As for incidence, this rate ratio decreased with increasing minority density. Moreover, the RR was higher for Dutch natives living in a high non-Dutch density neighbourhood¹⁸. Interestingly, in the present report, at an ecological-level, the migrant density was not associated with the distribution of cases. This could be explained by a lower incidences of NAPD among migrants living in high migrant density settings. Additional explanations may also be proposed. Firstly, in this study, we considered only the first-generation migrants; and previous incidence and prevalence-based reports studied at least two generations, even three sometimes^{49,52}. Moreover, the use of census data could underestimate the migrant population (e.g. undocumented, or recently moved)⁵², particularly in economically deprived areas. These two facts may minimize the influence of migrant density, leading to a measurement bias. Secondly, migrant status could also represent a modifier factor and explain an absence of association at an area-level. For instance, some migrants with NAPD, experiencing chronic social defeat and poor quality of life, could go back to their native country.

This “selective return” to native country, which could be a mirror image of the Ødegaard’s “selective migration” hypothesis⁵⁴, may bias prevalence-based analyses. Last but not least, migrants with NAPD could have a shorter duration of disease, as was the case for African-Caribbeans in England⁵⁵. To help decide between different possible explanations, further studies, using different methodology—in particular multilevel analyses—are necessary.

Limitations. Several limitations have to be acknowledged. First, a potential lack of statistical power, which precludes definitive conclusions concerning the influence of migrant density and social fragmentation. However, the necessary statistical power for such ecological studies is difficult to model. In the present study, the dependent variable (number of cases per area) is studied in 53 IRIS. In comparison, in previous ecological studies, such as in the Swedish study of Lögdberg *et al.*, analyses were carried out in 87 communities⁵⁶; the Irish study by Scully *et al.* was carried out in 39 district divisions³⁸; and the Spanish study by Moreno *et al.* conducted in 80 municipalities²⁴. Second, our data came from an 8-week prevalence of treated patients. While several methods allowed us to estimate the number of potentially missed cases (estimated to more than 20%²⁷), we could not analyse them geographically, because we were not able to locate them—except those from the leakage study. Moreover, spatial distribution might also have been biased by healthcare structures in different locations e.g. patients living far from the out patient clinics may have a poorer access to psychiatric care⁵⁷. However, we included data from GPs. Furthermore, as the study concerned treated patients, it might under-represent some clinical profiles, for instance those with lack of insight or milder forms, which could be another selection bias. Our conclusions are therefore limited to treated subjects. Nevertheless, most of prevalence and incidence-based studies are based on treated patients; whilst general-population surveys may have other selection biases, such as selective refusal. Finally, the approach used in this study does not allow for conclusions at an individual level.

Conclusion

This ecological study, using Bayesian methods, found that the distribution, in small areas, of prevalent cases of NAPD patients was associated with economic deprivation. This has implications for the implementation of health care structures in deprived areas. Further studies, particularly in varied environments, will be useful to replicate these findings. Bayesian methods are probably best suited for such studies. When frequentist methods are used, as a minimum requirement, their validity has to be tested and reported. General population studies, based on dimensional measures of psychosis severity or on attenuated psychoses, such as schizotypy⁵⁸, could also inform the relation between psychotic disorders and the environment, avoiding some of the biases associated with studies limited to clinically significant disorders. Moreover, further studies are warranted to assess the involvement of socio-economic settings in the aetiology and course of psychosis. Another important challenge for future research will be to combine multilevel techniques, which allow for cross-level interaction (i.e. between individual and population level) modelling and the Bayesian methods that take spatial correlation into account.

References

- Hart, J. On ecological studies: a short communication. *Dose-Response Publ. Int. Hormesis Soc.* **9**, 497–501 (2011).
- Richardson, S., Thomson, A., Best, N. & Elliott, P. Interpreting Posterior Relative Risk Estimates in Disease-Mapping Studies. *Environ. Health Perspect.* **112**, 1016–1025 (2004).
- March, D. *et al.* Psychosis and place. *Epidemiol. Rev.* **30**, 84–100 (2008).
- Szöke, A. *et al.* Rural-urban variation in incidence of psychosis in France: a prospective epidemiologic study in two contrasted catchment areas. *BMC Psychiatry* **14**, 78 (2014).
- Boydell, J. *et al.* Incidence of schizophrenia in ethnic minorities in London: ecological study into interactions with environment. *Br. Med. J.* **323**, 1336–1338 (2001).
- Veling, W. *et al.* Ethnic Density of Neighborhoods and Incidence of Psychotic Disorders Among Immigrants. *Am. J. Psychiatry* **165**, 66–73 (2008).
- Lasalvia, A. *et al.* First-contact incidence of psychosis in north-eastern Italy: influence of age, gender, immigration and socioeconomic deprivation. *Br. J. Psychiatry* **205**, 127–134 (2014).
- Croudace, T. J., Kayne, R., Jones, P. B. & Harrison, G. L. Non-linear relationship between an index of social deprivation, psychiatric admission prevalence and the incidence of psychosis. *Psychol. Med.* **30**, 177–185 (2000).
- Kirkbride, J. B., Jones, P. B., Ullrich, S. & Coid, J. W. Social deprivation, inequality, and the neighborhood-level incidence of psychotic syndromes in East London. *Schizophr. Bull.* **40**, 169–180 (2014).
- Allardyce, J. *et al.* Social fragmentation, deprivation and urbanicity: relation to first-admission rates for psychoses. *Br. J. Psychiatry J. Ment. Sci.* **187**, 401–406 (2005).
- Omer, S. *et al.* Neighbourhood-level socio-environmental factors and incidence of first episode psychosis by place at onset in rural Ireland: The Cavan–Monaghan First Episode Psychosis Study [CAMFEPS]. *Schizophr. Res.* **152**, 152–157 (2014).
- Bhavsar, V., Boydell, J., Murray, R. & Power, P. Identifying aspects of neighbourhood deprivation associated with increased incidence of schizophrenia. *Schizophr. Res.* **156**, 115–121 (2014).
- Stolk, R. P. *et al.* Universal risk factors for multifactorial diseases. *Eur. J. Epidemiol.* **23**, 67–74 (2007).
- Grimes, D. A. & Schulz, K. F. Descriptive studies: what they can and cannot do. *The Lancet* **359**, 145–149 (2002).
- van Os, J., Hanssen, M., Bijl, R. & Vollebergh, W. Prevalence of psychotic disorder and community level of psychotic symptoms: An urban-rural comparison. *Arch. Gen. Psychiatry* **58**, 663–668 (2001).
- Saha, S., Chant, D., Welham, J. & McGrath, J. A systematic review of the prevalence of schizophrenia. *PLoS Med.* **2**, e141 (2005).
- Tizón, J. L. *et al.* Neighborhood differences in psychoses: prevalence of psychotic disorders in two socially-differentiated metropolitan areas of Barcelona. *Schizophr. Res.* **112**, 143–148 (2009).
- Termorshuizen, F., Smeets, H. M., Braam, A. W. & Veling, W. Neighborhood ethnic density and psychotic disorders among ethnic minority groups in Utrecht City. *Soc. Psychiatry Psychiatr. Epidemiol.* **49**, 1093–1102 (2014).
- Lee, D. CARBayes: An R Package for Bayesian Spatial Modeling with Conditional Autoregressive Priors. *J. Stat. Softw.* **55**, 1–24 (2013).
- Bertolino, F., Racugno, W. & Moreno, E. Bayesian Model Selection Approach to Analysis of Variance Under Heteroscedasticity. *J. R. Stat. Soc. Ser. Stat.* **49**, 495–502 (2000).
- Cameron, A. C. & Trivedi, P. K. *Regression Analysis of Count Data*. (Cambridge University Press, 2013).
- Torabi, M. Spatial modeling using frequentist approach for disease mapping. *J. Appl. Stat.* **39**, 2431–2439 (2012).
- Banerjee, S., Carlin, B. P. & Gelfand, A. E. In *Hierarchical Modeling and Analysis for Spatial Data* 73–96 (Chapman and Hall/CRC, 2014).

24. Moreno, B., García-Alonso, C. R., Negrín Hernández, M. A., Torres-González, F. & Salvador-Carulla, L. Spatial analysis to identify hotspots of prevalence of schizophrenia. *Soc. Psychiatry Psychiatr. Epidemiol.* **43**, 782–791 (2008).
25. French National Institute for Statistics and Economic Studies. Definition of IRIS. Available at: <http://www.insee.fr/en/methodes/default.asp?page=definitions/iris.htm>. Date of access: 09/03/2016 (2015).
26. INSEE. French National Institute for Statistics and Economic Studies (Institut National de la Statistique et des Études Économiques: INSEE). Available at: <http://www.insee.fr/en/default.asp>. Date of access: 09/03/2016 (2016).
27. Szöke, A. *et al.* Prevalence of psychotic disorders in an urban area of France. *BMC Psychiatry* **15**, 204 (2015).
28. American Psychiatric Association. *DSM-IV-TR: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders.* (The Association, 2000).
29. Aleman, A., Kahn, R. S. & Selten, J.-P. Sex differences in the risk of schizophrenia: evidence from meta-analysis. *Arch. Gen. Psychiatry* **60**, 565–571 (2003).
30. Spiegelhalter, D. J., Best, N. G., Carlin, B. P. & Van Der Linde, A. Bayesian measures of model complexity and fit. *J. R. Stat. Soc. Ser. B Stat. Methodol.* **64**, 583–639 (2002).
31. Guo, H.-R. Age adjustment in ecological studies: using a study on arsenic ingestion and bladder cancer as an example. *BMC Public Health* **11**, 820 (2011).
32. Allardyce, J. & Boydell, J. Review: the wider social environment and schizophrenia. *Schizophr. Bull.* **32**, 592–598 (2006).
33. Dean, C. B. Testing for Overdispersion in Poisson and Binomial Regression Models. *J. Am. Stat. Assoc.* **87**, 451–457 (1992).
34. Cliff, A. & Ord, K. Testing for Spatial Autocorrelation Among Regression Residuals. *Geogr. Anal.* **4**, 267–284 (1972).
35. Leroux, B. G., Lei, X. & Breslow, N. In *Statistical Models in Epidemiology, the Environment, and Clinical Trials* (eds. Halloran, M. E. & Berry, D.) 179–191 (Springer New York, 1999).
36. Cowles, M. K. & Carlin, B. P. Markov Chain Monte Carlo Convergence Diagnostics: A Comparative Review. *J. Am. Stat. Assoc.* **91**, 883–904 (1996).
37. Plummer, M., Best, N., Cowles, K. & Vines, K. CODA: convergence diagnosis and output analysis for MCMC. *R News* **6**, 7–11 (2006).
38. Scully, P. J., Owens, J. M., Kinsella, A. & Waddington, J. L. Schizophrenia, schizoaffective and bipolar disorder within an epidemiologically complete, homogeneous population in rural Ireland: small area variation in rate. *Schizophr. Res.* **67**, 143–155 (2004).
39. Perälä, J. *et al.* Geographic variation and sociodemographic characteristics of psychotic disorders in Finland. *Schizophr. Res.* **106**, 337–347 (2008).
40. Werner, S., Malaspina, D. & Rabinowitz, J. Socioeconomic Status at Birth is Associated With Risk of Schizophrenia: Population-Based Multilevel Study. *Schizophr. Bull.* **33**, 1373–1378 (2007).
41. O'Donoghue, B. *et al.* Neighbourhood characteristics and the incidence of first-episode psychosis and duration of untreated psychosis. *Psychol. Med.* **46**, 1367–1378 (2016).
42. van Os, J. & Kapur, S. Schizophrenia. *Lancet* **374**, 635–645 (2009).
43. Marwaha, S. & Johnson, S. Schizophrenia and employment—a review. *Soc. Psychiatry Psychiatr. Epidemiol.* **39**, 337–349 (2004).
44. Ngamini Ngui, A. *et al.* Does elapsed time between first diagnosis of schizophrenia and migration between health territories vary by place of residence? A survival analysis approach. *Health Place* **20**, 66–74 (2013).
45. Kirkbride, J. B. Hitting the floor: understanding migration patterns following the first episode of psychosis. *Health Place* **28**, 150–152 (2014).
46. Thornicroft, G., Brohan, E., Rose, D., Sartorius, N. & Leese, M. Global pattern of experienced and anticipated discrimination against people with schizophrenia: a cross-sectional survey. *The Lancet* **373**, 408–415 (2009).
47. Ellett, L., Freeman, D. & Garety, P. A. The psychological effect of an urban environment on individuals with persecutory delusions: the Camberwell walk study. *Schizophr. Res.* **99**, 77–84 (2008).
48. Lindert, J., Schouler-Ocak, M., Heinz, A. & Priebe, S. Mental health, health care utilisation of migrants in Europe. *Eur. Psychiatry* **23**, Supplement 1, 14–20 (2008).
49. Amad, A. *et al.* Increased prevalence of psychotic disorders among third-generation migrants: results from the French Mental Health in General Population survey. *Schizophr. Res.* **147**, 193–195 (2013).
50. Selten, J.-P., Laan, W., Kupka, R., Smeets, H. M. & van Os, J. Risk of psychiatric treatment for mood disorders and psychotic disorders among migrants and Dutch nationals in Utrecht, The Netherlands. *Soc. Psychiatry Psychiatr. Epidemiol.* **47**, 271–278 (2012).
51. Cantor-Graae, E. & Selten, J.-P. Schizophrenia and migration: a meta-analysis and review. *Am. J. Psychiatry* **162**, 12–24 (2005).
52. Bourque, F., van der Ven, E. & Malla, A. A meta-analysis of the risk for psychotic disorders among first- and second-generation immigrants. *Psychol. Med.* **41**, 897–910 (2011).
53. Tortelli, A. *et al.* Different rates of first admissions for psychosis in migrant groups in Paris. *Soc. Psychiatry Psychiatr. Epidemiol.* **49**, 1103–1109 (2013).
54. Ødegaard, Ö. Emigration and insanity. *Acta Psychiatr. Neurol. Scand. Suppl.* **4**, 1–206 (1932).
55. McKenzie, K. *et al.* Comparison of the outcome and treatment of psychosis in people of Caribbean origin living in the UK and British Whites. Report from the UK700 trial. *Br. J. Psychiatry* **178**, 160–165 (2001).
56. Lögdberg, B., Nilsson, L.-L., Levander, M. T. & Levander, S. Schizophrenia, neighbourhood, and crime. *Acta Psychiatr. Scand.* **110**, 92–97 (2004).
57. Maylath, E., Seidel, J., Werner, B. & Schlattmann, P. Geographical analysis of the risk of psychiatric hospitalization in Hamburg from 1988–1994. *Eur. Psychiatry* **14**, 414–425 (1999).
58. Szöke, A., Kirkbride, J. B. & Schürhoff, F. Universal prevention of schizophrenia and surrogate endpoints at population level. *Soc. Psychiatry Psychiatr. Epidemiol.* **49**, 1347–1351 (2014).

Acknowledgements

We thank all the participating physicians who, by their reporting of cases, made this study possible. We thank Dr. Duncan Lee (University of Glasgow) for technical assistance in the use of CARBayes package. This study was supported by a “PHRC” grant (Clinical Research Hospital Program, registered as P100134) from Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP). The funding body had no further role in the study design; in the collection, analysis, and interpretation of data; in the writing of the report; and in the decision to submit the paper for publication. Dr. Kirkbride is supported by a Sir Henry Dale Fellowship jointly funded by the Wellcome Trust and the Royal Society (Grant No. 101272/Z/13/Z).

Author Contributions

A.S., F.S. and M.L. designed and coordinated the study; A.F., B.P., G.B., G.S. and J.-R.R. participated in the acquisition of data; B.P., A.S. and J.B.K. designed and B.P. performed the analyses; B.P. wrote the first draft of the manuscript. All authors participated in the writing and revision of the successive drafts of the manuscript and approved the final version.

Additional Information

Competing financial interests: The authors declare no competing financial interests.

How to cite this article: Pignon, B. *et al.* Spatial distribution of psychotic disorders in an urban area of France: an ecological study. *Sci. Rep.* **6**, 26190; doi: 10.1038/srep26190 (2016).



This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons license, unless indicated otherwise in the credit line; if the material is not included under the Creative Commons license, users will need to obtain permission from the license holder to reproduce the material. To view a copy of this license, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

Small area-level variation in the incidence of psychotic disorders in an urban area in France: an ecological study

Andrei Szoke^{1,2,3,4} · Baptiste Pignon^{1,2,4} · Grégoire Baudin^{1,2,5} · Andrea Tortelli^{1,6} · Jean-Romain Richard^{1,4} · Marion Leboyer^{1,2,3,4} · Franck Schürhoff^{1,2,3,4}

Received: 27 January 2016 / Accepted: 26 April 2016
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016

Abstract

Purpose We sought to determine whether significant variation in the incidence of clinically relevant psychoses existed at an ecological level in an urban French setting, and to examine possible factors associated with this variation. We aimed to advance the literature by testing this hypothesis in a novel population setting and by comparing a variety of spatial models.

Methods We sought to identify all first episode cases of non-affective and affective psychotic disorders presenting in a defined urban catchment area over a 4 years period, over more than half a million person-years at-risk. Because data from geographic close neighbourhoods usually show spatial autocorrelation, we used for our analyses Bayesian modelling. We included small area neighbourhood measures of deprivation, migrants' density and social fragmentation as putative explanatory variables in the models.

Results Incidence of broad psychotic disorders shows spatial patterning with the best fit for models that included both strong autocorrelation between neighbouring areas and weak autocorrelation between areas further apart. Affective psychotic disorders showed similar spatial patterning and were associated with the proportion of migrants/foreigners in the area (inverse correlation). In contrast, non-affective psychoses did not show spatial patterning.

Conclusions At ecological level, the variation in the number of cases and the factors that influence this variation are different for non-affective and affective psychotic disorders. Important differences in results—compared with previous studies in different settings—point to the importance of the context and the necessity of further studies to understand these differences.

Keywords Ecological study · Psychotic disorders · Risk factors · Schizophrenia · Spatial epidemiology

Electronic supplementary material The online version of this article (doi:10.1007/s00127-016-1231-6) contains supplementary material, which is available to authorized users.

✉ Andrei Szoke
andrei.szoke@inserm.fr

¹ INSERM, U955, Equipe 15, 94000 Créteil, France

² Pôle de Psychiatrie et Addictologie, DHU PePsy, AP-HP, Groupe Hospitalier “Mondor”, 94000 Créteil, France

³ Faculté de Médecine, Université Paris-Est Créteil, 94000 Créteil, France

⁴ Fondation Fondamental, 94000 Créteil, France

⁵ Université de Tours “François Rabelais”, 37000 Tours, France

⁶ Maison Blanche Hospital, 75020 Paris, France

Introduction

Disease-mapping studies can highlight source of heterogeneity underlying spatial patterns in the distribution of illnesses, and thus, are able to suggest important public health determinants and/or etiologic clues [1]. Ecological studies that analyse the relationships between incidence of psychotic disorders and putative risk factors at population/area level can inform mental health policy on how best to allocate resources [2], and hopefully, suggest population level prevention strategies [3].

As a means to generate etiological hypotheses, ecological studies have been unjustly considered as having serious limitations and being less useful as other designs [4],

because of the “ecological fallacy”. The ecological fallacy is due to the fact that associations observed at group level are not always present at individual level [5]. However, when ecological studies are used for the purpose they are intended, i.e. hypotheses generation (to be later tested at individual level), they could help get valuable insights in the aetiology of disease since they can reveal trends that may not be apparent from analyses solely based on individual level. John Snow’s famous work on the role of water supply as a cause of cholera is a classical illustration of this point [6].

Furthermore, ecological fallacy arises in relationship with compositional characteristics (i.e. summaries of individual characteristics, such as percentage of unemployed people). Thus, the conclusions from ecological studies are not at-risk of ecological fallacy when the exposure of interest is contextual i.e. an ecological level characteristic of the area/population and all the individuals are equally exposed (e.g. urbanicity, population density, social capital).

Ecological studies of the distribution of incidence of psychotic disorders in urban areas have been reported as early as 1939 [7]. Beginning with the seminal study of Faris and Dunham [8], several studies showed significant variation in incidence of psychotic disorders between urban areas of the same city [9–11]. These studies agreed that variation was present for schizophrenia and related psychoses. By contrast, for affective disorders, there was no clear consensus and several studies did not find any spatial heterogeneity [7].

Ecological studies have also been used to investigate putative associations between environmental factors and psychosis incidence. Previous studies found that the incidence of psychotic disorders was associated with: social isolation [10], social fragmentation [12–14], urbanicity [15, 16], deprivation [12–14, 17], and more recently, social inequality [18].

Some of the neighbourhood effect may be attributable to other (usually unspecified) causal levels, including for instance families or schools [19]. Nevertheless, knowledge of spatial variation in the incidence of psychotic disorders is vital for effective mental health service planning, particularly given strong socioeconomic gradients in risk.

One common problem in the ecological study of psychotic disorders is that observations across small areas are not independent, violating a key assumption for the validity of classical (i.e. frequentist) statistical methods. To overcome this issue, Bayesian methods allow for spatial dependency, which may be present in the data, to be explicitly modelled [1]. To our knowledge, only two ecological studies have used Bayesian statistic methods to analyse the distribution of incident cases of psychoses [18, 20]. Both studies, conducted on first episode samples in London, concluded that significant variation at

neighbourhood level was present for non-affective but not the affective psychoses. It is important that such studies are replicated in other settings to allow results to be generalized.

Finally, a recent report on the quality of ecological studies [21] pointed out that a common source of bias in ecological studies is the use of age-adjusted incidence rates, but explanatory variables that are not adjusted for age. The studies summarized above failed to adequately address this problem.

This study sought to model the incidence of psychotic disorders in a new setting using a Bayesian framework. The aim of the study was to inform mental health services research while overcoming some of the limitations discussed above. By testing several alternative models, our objectives were to:

1. identify the existence of a spatial patterning of incident cases of psychosis;
2. identify population characteristics associated with higher incidence counts;
3. identify areas with significantly higher incidence, unexplained by the model.

Given the discordant findings of previous studies for affective and non-affective disorders, we carried out separate analyses for broad, affective and non-affective psychoses.

Methods

Catchment area

Our catchment area is a predominantly urban and suburban area located in the southeast of Paris. It included seven towns with a total population at-risk (i.e. between 18 and 64 years) of 134,042. It is divided into 83 geographical areas named “IRIS” by the INSEE (the French National Institute for Statistics and Economic Studies) for the enumeration of census data. For a typical IRIS, population generally falls between 1500 and 5000. The unit is homogeneous in terms of living environment/housing (e.g. individual houses vs. apartment blocks) and the boundaries of the unit are based on the major dividing lines provided by the urban fabric (main roads, railways, bodies of water, etc.) [22].

We considered two IRIS as outliers, because they had markedly different population characteristics from the remainder of the areas. The first one, to the periphery of the catchment area, was an area for travellers. This population differs significantly in many characteristics that are important for our study (including economic deprivation, time lived in the area, migrants density, etc.). Thus, we

excluded this IRIS from the analyses. The second outlier IRIS was a mainly wooded area with a tiny population prohibiting a reliable estimate of incidence. For analytical purposes, we decided to combine this IRIS with one of its neighbour, from the same jurisdictional town. Thus, the final analyses comprised 81 geographical units (80 original IRIS and one composite area) (see Fig. 1).

In France, public psychiatric facilities provide services for communities defined on a geographic/administrative basis (“secteur psychiatrique”). For convenience reasons we chose the boundaries of our catchment area to match the boundaries of three such units (“secteurs psychiatriques”).

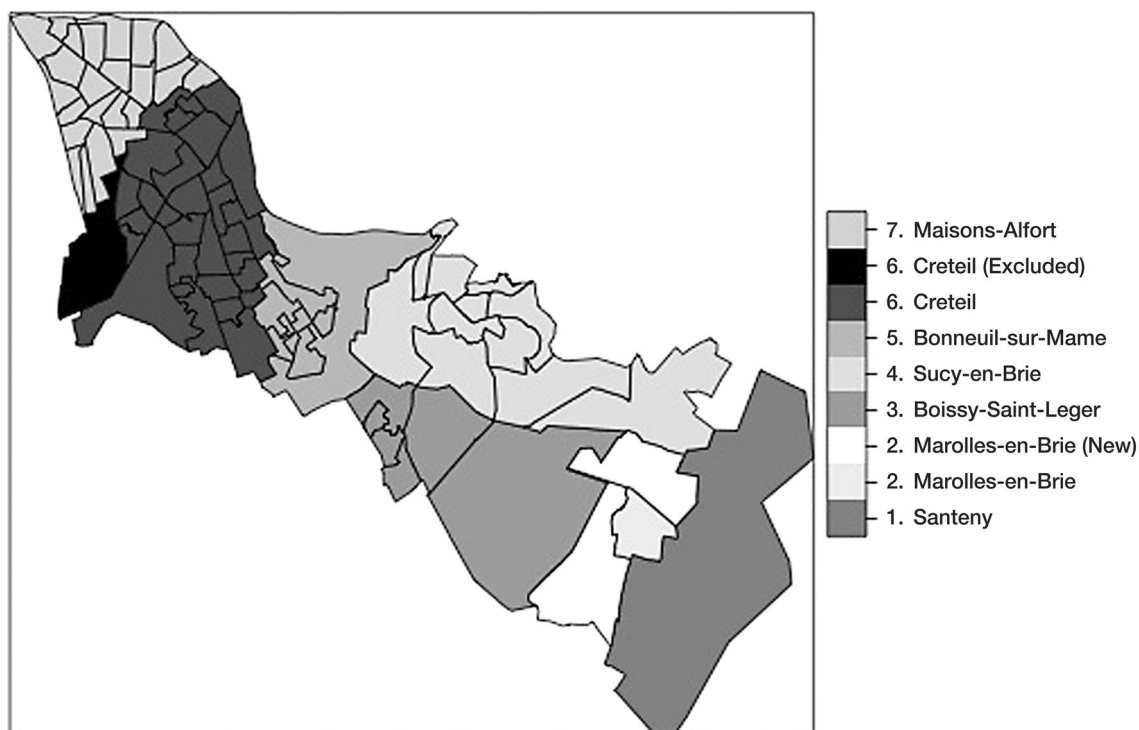
Cases

We identified all subjects aged 18–64 years old, living in the catchment area, who came in contact with psychiatric services (in- and out-patient) or psychiatrists with private practice for a first episode of psychotic disorder over a four-year period. Diagnoses were made according to DSM-IV-TR [23] and included psychotic disorders (codes 295.xx, 297.x, 298.x) and affective disorders with psychotic symptoms (codes 296.x3).

A detailed presentation of the methods used to identify the subjects is provided elsewhere [16]. Below, we provide a short description.

Before the beginning of the study, we contacted all psychiatrists with public or private practice that worked in the area, explained the study and asked them to participate in the study. We provided clear written instructions to all participant psychiatrists, and they had the possibility to contact the researchers at any time if they had any questions. Researchers contacted the participating psychiatrists on a regular basis to remind the study methodology and inquire about new cases. Each psychiatrist prospectively reported new cases using an anonymous, standard form. The form comprised inclusion/exclusion criteria and a list of symptoms that allowed the researchers to generate probable diagnosis. It also included basic demographics (gender, age) and the residential IRIS code. Data reported here encompass 4 years of data collection: from June 2010 to May 2014. To avoid counting a subject twice (for example if a subject presented him/herself to two different physicians and did not mention it), in the case of forms containing the same demographic data and area code, only one form was kept.

A leakage study begun on July 2014, one month after the end of the original study. An experienced psychiatrist that did not take part in the initial study (A.T.) retrospectively checked all case notes of the patients that made first contact with the psychiatric services in the 4-year inclusion period. For all cases for which there was a disagreement



In black the area excluded from the analysis; In white the two areas combined

Fig. 1 The seven towns and their small area divisions (IRIS)

between the two studies (i.e. included by one but not by the other), evidence was reviewed by a senior psychiatrist/researcher and a decision (to include or exclude the case) was made.

Neighbourhood characteristics

Based on the previous literature [12, 17, 24], we considered three measures of the social environment as putative explanatory variables in our models: economic deprivation, migrants' density and social fragmentation for each IRIS. These neighbourhood variables were derived from available census measures from the closest year (2010) to our case ascertainment period. Economic deprivation (ECON) was based on the percentage of unemployed and proportion of households not owning (at least) one car; migrant density (MIG) was based on the percentage of migrants and foreigners in the area; social fragmentation (FRAG) was based on proportion of people who had lived in an IRIS for less than 2 years and the proportion of people living alone. For each variable (ECON, MIG, FRAG), each of the census measures used to define it (e.g. for ECON percentage of unemployed in the area and percentage of households not owning at least a car) was standardized to have a mean of 0 and standard deviation of 1, i.e. Z score and then the results (i.e. the two Z scores) were summed. We used census data on the age and gender structure of the population in each area as a priori confounder (see details below).

Statistical analyses

Descriptive statistics

Standardized incidence rates (SIR) for affective, non-affective and broad psychotic disorders were calculated using indirect standardization based on age (4 age bands: 18–24, 25–39, 40–54, 55–64) and gender structure of the population.

Background

Data relating to a set of non-overlapping spatial areal units typically exhibit spatial autocorrelation, e.g. counts of cases in neighbouring areas more similar than counts of cases further apart [1, 20, 25]. This autocorrelation violates the assumption of homoscedasticity of residuals, on which depends the validity of frequentist statistical methods [26].

One solution is to model spatial autocorrelation using a set of spatially correlated random effects as a part of a Bayesian hierarchical model. Typically, the random effects are specified using conditional autoregressive (CAR) models based on an adjacency matrix of the areal units. Based on the CAR priors (i.e. the prior beliefs of the spatial

dependency of the random effect), several CAR models have been developed (see details below). These models are implemented in a Bayesian setting, where inference is based on Markov chain Monte Carlo (MCMC) simulation [25].

In this study, we first modelled the number of cases (dependent variable) in each IRIS using different CAR priors to identify the spatial patterning that best fitted the data. We then tested if this model was improved by the different putative explanatory variables. Finally, based on the best model selected in the previous steps, we calculated the values of posterior relative risk (RR), i.e. smoothed risk, to identify “hotspots”, i.e. areas that showed marked deviation from the model.

Dependent variables

Our statistical modelling was conducted on three separate outcome (dependent) variables: count of broad, non-affective, and affective of psychotic disorders cases, separately.

Independent variables

The three neighbourhood characteristics (ECON, MIG, FRAG) were used as potential explanatory variables. The natural logarithm of the total population at-risk was treated as an offset in all models to account for the number of person-years at-risk across IRIS.

To adjust for the influence of age and gender on dependent and independent variables, we used the procedure recommended by Guo, by including the proportion of the population at-risk in different age $\times$ gender groups (4 age bands and 2 genders) as an a priori confounder [27]. However, because there were no significant differences by gender for incidence in the two last age bands we used only 6 groups (18–24 men, 18–24 women, 25–39 men, 25–39 women, 40–54 both genders and 55–64 both genders). The last age-band was used as reference category, and thus, not included in the model.

Bayesian models tested

The first model tested is the independent model (IND) that supposes no spatial correlation and weights the risk in each area toward the overall mean (unstructured random-effects model). The second model is the intrinsic autoregressive (IAR) model that weights the risk in each area by the risks in immediately adjacent area.

More complex global models include both a strong spatial correlation component (between neighbouring areas) and weaker spatial correlation (between areas further apart). We tested three such models that differ in the

manner in which they model the risk: Besag, York and Molié's (BYM) model, Leroux's (LER) model and the 'proper' CAR (PROP) model by Stern and Cressie (for additional details see Lee [25]).

All of the above models force the random effect to a single, global level of spatial autocorrelation. Several models have been developed to deal with data that exhibit spatial discontinuities in the level of autocorrelation. One such model taking into account local variation in the strength of correlation between two adjacent areas is the dissimilarity (DIS) model proposed by Lee and Mitchell [28]. In this model, in a preliminary step, for each possible neighbourhood pair, the existence of a boundary is identified based on a dissimilarity metrics. When such a boundary is apparent, the correlation between the two areas is modelled as weak when absent correlation is modelled as strong. To define the potential boundaries between IRIS groups in our catchment area, we selected three variables for dissimilarity metrics: (1) administrative separation (areas belonging to different towns), (2) spatial separation (residential parts of the two adjacent areas separated by non-residential areas, e.g. forests, lakes, industrial sites, etc.), and (3) "traffic" separation (adjacent areas separated by motorways or railways).

Statistical methods

For each of the three dependent variables, we used Bayesian hierarchical modelling. The successive steps are detailed here.

First, we tested Bayesian models that included only the offset and confounding variables for each of the different priors described in "Independent variables". Model fit was assessed by the deviance information criterion (DIC), which gives an estimate of the model fit penalized for complexity (smaller values indicate better fit). This led to the identification of the most appropriate spatial structure to describe the outcome variable.

Next, using the model selected in the previous step, we adopted a forward-fitting selection method to examine the effects of the independent variables on the outcome. In a first step of this procedure, each of the three explanatory variables was used to build a separate model. The best of these models was compared with the precedent model (i.e. the model without any explanatory variables), and if it led to a statistically significant improvement in model fit (as measured by the DIC), was retained for the next step. The following steps proceeded similarly for the 2 two-variable combinations, and if justified by model fit improvement, the final complete model (i.e. the model with all three explanatory variables).

Convergence of the model was assessed using Geweke's method (with absolute Z score values <1.96 suggesting that convergence has been achieved) [29].

Once the model that best fitted the data was identified, we calculated the posterior relative risk (RR), i.e. smoothed risk, as the number of cases predicted by the model (posterior fitted values) divided by the expected number of cases (based on the standardized incidence) in each area. Following Richardson et al., we considered that posterior RR that exceeded unity with a 75 % probability identified raised-risk areas, which defines "hotspot" areas [1].

Software

For our analyses, we used the R software [30] and the CARBayes package [25]. Geweke's method was used as implemented in the Coda package [31].

Results

Descriptive statistics

Table 1 shows the main descriptive statistics for the cases included and Table 2 the descriptive statistics for whole catchment area (i.e. 81 IRIS).

Maps of standardized incidence rates (SIR) for broad, non-affective and affective psychotic disorders are available as supplementary material (Supplementary Material 1).

Bayesian modelling of the incidence

For clarity/brevity reasons, in this section we present only the significant results. A detailed description of the steps and results that led to this selection is provided in the Supplementary Material 2.

Broad psychotic disorders (non-affective and affective)

For broad psychotic disorders, the BYM model without any explanatory variable was the model based on DIC values that best fitted the data (see Supplementary Material 2).

Compared with the classical unsmoothed approach (SIR), both Bayesian models (IND and BYM) considerably attenuated the range of RR (i.e. between the 5th and the 95th percentile). The use of spatial structure priors (BYM model) improved the model (better DIC) (see Table 3).

We mapped the posterior RR estimates (Fig. 2a). The map suggested an area of increased incidence in the center of the catchment area (shared by three towns: Créteil Sucyen-Brie and Bonneuil-sur-Marne, and including 7 IRIS). In

Table 1 Clinical and demographic characteristics of cases included in the analyses

	N cases	% Men	Age mean (SD)	Main diagnostic category (%)
Total (broad psychoses)	212	52.1	33.3 (12.3)	Non-affective (63.7)
Non-affective psychoses	135	60.4	31.9 (11.4)	Schizophrenia (48.9)
Affective psychoses	77	37.7	39.0 (28.3)	Depressive episode (51.8)

Table 2 Characteristics of small areas (IRIS) in the catchment area

Variable	Min	Max	Median
Population (at-risk)	235	4666	1529
% Population 18–24	10.5	39.8	15.7
% Population 15–39	18.8	45.8	33
% Population 40–54	20.9	47.8	32.6
% Population 55–64	1.9	29.3	17.6
% Unemployed	3.0	23.0	10.4
% Household not owning (at least) a car	31	70.5	47.4
% Migrants	2.2	35.8	17.3
% Foreigners	1.6	27.7	10.7
% Moved in for less than 2 years	1.2	31.2	9.0
% Single persons households	3.6	49.9	13.9

two of these areas incidence exceeded unity with 75 % probability (i.e. hotspot areas).

Non-affective psychotic disorders

For non-affective psychotic disorders, the IND model without any explanatory variable best fitted the data (see Supplementary material 2).

IND and BYM Bayesian models considerably attenuated the range of RR compared with the SIR. The use of spatial structure priors did not improve the model (see Table 3).

The map of posterior RR estimates (Fig. 2b) did not show a clear spatial pattern. The same two IRIS exceeded unity with a 75 % probability.

Affective psychotic disorders

For affective psychoses the best model was the BYM model (see Supplementary material 2).

IND and BYM Bayesian models considerably attenuated the range of RR (between the 5th and the 95th percentile), compared with the SIR. Spatial BYM structure priors improved the model (better DIC) (see Table 3).

The map of posterior RR estimates (Fig. 2c) did not suggest any hotspot area.

In contrast with previous results, one of the variables (MIG) significantly improved the model. Adding a second variable (FRAG or ECON) did not result in any further improvement. MIG was negatively associated with the

number of affective psychoses $[-0.17, 95\% \text{ CI } (-0.35; -0.003)]$, i.e. a larger proportion of migrants/foreigners was associated with lower values of incidence of affective psychoses (see Supplementary material 2).

The map of posterior RR estimates (Fig. 2d) showed further attenuation of the range of RR, but did not suggest a clear area of increased risk. Only one IRIS (different from those for total and non-affective disorders) exceeded unity with a 75 % probability.

Table 3 presents data on the spatial variation of observed and expected cases and of the RR both unsmoothed (SIR) and smoothed (Bayesian RR). Furthermore, for Bayesian RR both models with spatial patterning (BYM model) and without (IND model) spatial patterning are presented.

Discussion

This study adds to the important, but relatively scarce, literature of ecological studies of psychotic disorders. It improves the statistical methods avoiding bias due to inadequate adjustment for age, and it is the first such study to be conducted in France.

The main results were: (1) the incidence of broad and affective psychotic disorders showed spatial patterning with both strong autocorrelation between close areas, and weak correlation between areas further apart; (2) the incidence of non-affective disorders did not show any spatial patterning; (3) incidence of affective psychotic disorders was (inversely) correlated with proportion of migrants/foreigners; (4) after Bayesian smoothing, very few areas showed increases in incidence of psychotic disorders (broad, affective or non-affective) beyond that expected by the models.

Below, we discuss these findings in the context of the methodological choices and limitations of our study, and by comparison with results from similar studies published in the literature.

One of our study limitations is the relatively small number of cases. Although the number of persons $\times$ year at-risk was more than 500,000, we identified only 212 cases (in comparison, there were 295 for 565,000 person-years in the Kirkbride et al. study [20]). This difference is partly explained by exceptionally high incidence in Southeast London (where Kirkbride et al. study took

Table 3 Spatial variation in number of cases and in unsmoothed and smoothed relative risks of psychoses

Outcome	Observed cases	Expected cases	Unsmoothed RR (SIR)	Smoothed RR	
				Model IND (not spatial)	Model BYM (spatial)
Broad psychoses					
Minimum	0	0.48	0	0.40	0.31
5th percentile	0	1.70	0	0.45	0.43
Median	2	2.37	0.84	0.83	0.89
95th percentile	8	3.94	3.13	1.91	1.98
Maximum	12	7.73	4.80	3.19	2.98
Mean	2.54	2.61	1.02	0.95	0.95
DIC (model fit)	NA	NA	NA	314.7	307.4
Non-affective psychoses					
Minimum	0	0.32	0	0.45	0.29
5th percentile	0	1.02	0	0.56	0.40
Median	1	1.44	0.78	0.87	0.85
95th percentile	5	2.48	2.88	1.55	1.62
Maximum	8	4.85	6.29	6.00	5.51
Mean	1.63	1.62	1.04	1.01	0.97
DIC (model fit)	NA	NA	NA	261.0	265.4
Affective psychoses					
Minimum	0	0.15	0	0.32	0.33
5th percentile	0	0.60	0	0.45	0.44
Median	1	0.87	0.77	0.87	0.88
95th percentile	3	1.41	3.75	1.78	1.77
Maximum	4	2.76	6.46	2.19	2.23
Mean	0.94	0.95	1.02	0.98	0.97
DIC (model fit)	NA	NA	NA	212.2	209.6

place), a consistent finding across several prior studies. The limited number of cases, especially when compared to the number of geographical areas, suggests that our results, especially for the subgroups of affective and non-affective psychoses have to be interpreted with caution.

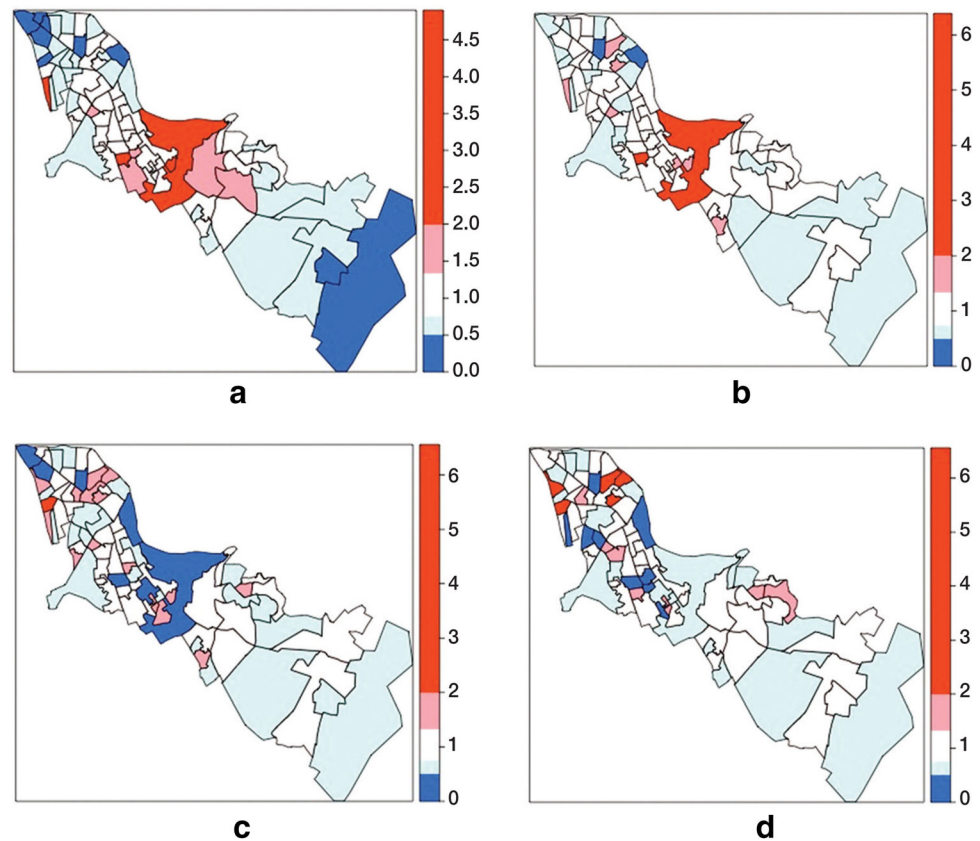
One of our methodological choices that deserve discussion is the choice of potential explanatory variables. The use of all available census data (more than 50 variables) was not possible for statistical reasons (the ratio between explanatory variables and the number of units of analysis, multiple testing, etc.). An alternative approach is to group variables using factor, principal components or cluster analysis (as it has been done in some of the previous studies—for example by Giggs [11]). We decided against this approach for two main reasons. First, the resulting groupings of variables are often difficult to interpret and second, comparison with previous studies and/or replication of the results is usually problematic as groupings, in different studies, may be very different. Thus, we decided to use variables that have already been linked to the incidence of psychoses in previous studies and that have face validity, and as a consequence, an easy interpretation.

The fact that after Bayesian smoothing, very few areas showed increases in incidence beyond that expected by the models suggest that the statistical methods and variables used adequately describe most of the variation in incidence.

Comparison of our results with results from previous studies is difficult because there are differences in the diagnostic categories used (some inherent to the evolution of diagnostic criteria) in the explanatory variables used and in the statistical methods.

The studies that most resemble our studies are those of Kirkbride et al. [18, 20] that used spatial Bayesian hierarchical modelling. These authors showed, in contrast with the present findings, that in Southeast London, broad and non-affective but not affective psychotic disorders have a spatial patterning. Furthermore, in the 2014 study, they found that the incidence of non-affective psychoses was associated with neighbourhood level deprivation, population density and an index of income inequality. There are two main differences in the statistical methods used. First, we used a different method to adjust for area-level differences in age and gender structure. Milyo and Mellor

Fig. 2 Posterior relative risk estimates. **a** Broad psychotic disorders. **b** Non-affective psychotic disorders. **c** Affective disorders without any explanatory variable. **d** Affective disorders with proportion of migrants/foreigners as an explanatory variable



showed that ecological associations with certain socio-economic factors may be sensitive to different age-adjustment methods [32]. The second difference is the fact that in their studies, Kirkbride et al. includes several individual risk factors in the model (e.g. ethnicity, social class). It is an interesting hypothesis that the apparently different results in this study compared with Kirkbride et al. 2007 and 2014 [18, 20] are due to an interaction between individual and neighbourhood factors, which, in our ecological study, cannot be uncovered. For example, ethnic minority status has been associated with increased risk of non-affective psychoses but this risk is moderated by ethnic density [24, 33]. Thus, the result of opposed effects of ethnicity and ethnic density could result, at an ecological level, in an incidence that is not (or less) influenced by the proportion of migrants. Unfortunately, we were not able to directly test this hypothesis by reproducing the model used by Kirkbride et al., as some of the data at individual level (ethnicity) were not collected in the present study.

One of the hypotheses used to explain the spatial patterning observed in previous studies supposes the existence of risk factors with spatial patterning not assessed in these studies. These unidentified risk factors could have been absent or had different spatial distribution in our area. One such factor, not addressed in this, or previous studies, is

access to health services. Indeed, given the fact that this study is based on treated psychoses access to care could bias results. Different health systems could result in different biases and or biases of different magnitude. For example, a longer interval between the onset of the symptoms and contact with psychiatric services will result in a higher likelihood of moving from an area to another. This could be an interesting factor to explore in future studies.

Two other potential sources of the differences observed with previous studies have to be considered. First, although we tried to use similar explanatory variables, the differences in social contexts make the use of identical variables illusory (for example different ethnicity). Second, a variable that received little attention is the interval between the collection of census data and the identification of cases. Shorter intervals could better characterize the environment where the case has been identified but longer intervals would increase the likelihood of better reflecting the environment where the disorder began (residential mobility notwithstanding). To our knowledge the impact of this variable has not been evaluated.

Despite their importance, ecological studies of psychoses are scarce. Differences between our results and results from previous studies point to the need for more studies, in different contexts, using sound statistical

methods and a better characterization of the independent variables before a clearer picture of factors that influence psychosis incidences could emerge.

Taken together, our results and results from previous studies suggest that at an area (i.e. ecological) level, affective and non-affective psychoses have different determinants, and as such have to be studied and results reported separately.

This study is part of a larger European study (European network of national schizophrenia networks studying gene-environment interactions, EU-GEI) involving also centres in Italy, the Netherlands, Spain and the United Kingdom. Hopefully, the analysis and comparison of similar data in different national contexts, made possible by this Europe-level study, will lead to a better understanding of the distribution of psychotic disorders at area level, and of the factors that influence it.

Acknowledgments We thank all the psychiatrists from the catchment area who accepted to participate in the study and helped with the identification and reporting of the incident cases. Dr. James B. Kirkbride (University College London) helped with the choice and implementation of the statistical methods by providing useful suggestions and comments. We thank Dr. Duncan Lee (University of Glasgow) for technical assistance in the use of CARBayes package. We also thank Cristian Cruceru (Do&Do Prepress & Printing) for graphic optimisation of Figs. 1 and 2. EU-GEI is the acronym of the project “European network of national schizophrenia networks studying gene-environment interactions”. The research leading to these results has received funding from the European Community’s Seventh Framework Programme under grant agreement No. HEALTH-F2-2010-241909 (Project EU-GEI).

Compliance with ethical standards

Ethical approval The relevant Regional Ethical Committee (Comité de Protection des Personnes—CPP Ile de France IX) examined and approved the study protocol (project number 2010-A00161-38) in accordance with the Helsinki Declaration and its later amendments. The patients were not directly involved in the study and all the data sent to the research team preserved their anonymity. The Ethical Committee agreed that for ethical reasons, it was important to preserve anonymity of the subjects, and thus no written consent was requested. However, the patients received from their treating psychiatrist written information about the study (approved by the ethical committee mentioned above) and had the opportunity to oppose the communication of their data.

Conflict of interest On behalf of all authors, the corresponding author states that there is no conflict of interest.

References

- Richardson S, Thomson A, Best N, Elliott P (2004) interpreting posterior relative risk estimates in disease-mapping studies. *Environ Health Perspect* 112:1016–1025
- Holley HL (1998) Geography and mental health: a review. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 33:535–542
- Szöke A, Kirkbride JB, Schürhoff F (2014) Universal prevention of schizophrenia and surrogate endpoints at population level. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 49:1347–1351
- Susser M (1994) The logic in ecological: I. the logic of analysis. *Am J Public Health* 84:825–829
- Piantadosi S (1994) Invited commentary: ecologic biases. *Am J Epidemiol* 139:761–764 (**discussion 769–771**)
- Susser M (1994) The logic in ecological: II. The logic of design. *Am J Public Health* 84:830–835
- March D, Hatch SL, Morgan C et al (2008) Psychosis and place. *Epidemiol Rev* 30:84–100
- Faris R, Dunham H (1939) *Mental disorders in urban areas*. University of Chicago Press, Chicago
- Clark RE (1949) Psychoses, income, and occupational prestige. *Am J Soc* 54:433–440
- Hare EH (1956) Mental illness and social conditions in Bristol. *J Ment Sci* 102:349–357
- Giggs JA (1986) Mental disorders and ecological structure in Nottingham. *Soc Sci Med* 1982(23):945–961
- Allardyce J, Gilmour H, Atkinson J et al (2005) Social fragmentation, deprivation and urbanicity: relation to first-admission rates for psychoses. *Br J Psychiatry J Ment Sci* 187:401–406
- Omer S, Kirkbride JB, Pringle DG et al (2014) Neighbourhood-level socio-environmental factors and incidence of first episode psychosis by place at onset in rural Ireland: The Cavan-Monaghan First Episode Psychosis Study (CAMFEPS). *Schizophr Res* 152:152–157
- Bhavsar V, Boydell J, Murray R, Power P (2014) Identifying aspects of neighbourhood deprivation associated with increased incidence of schizophrenia. *Schizophr Res* 156:115–121
- Vassos E, Pedersen CB, Murray RM et al (2012) Meta-analysis of the association of urbanicity with schizophrenia. *Schizophr Bull* 38:1118–1123
- Szöke A, Charpeaud T, Galliot A-M et al (2014) Rural-urban variation in incidence of psychosis in France: a prospective epidemiologic study in two contrasted catchment areas. *BMC Psychiatry* 14:78
- Croudace TJ, Kayne R, Jones PB, Harrison GL (2000) Non-linear relationship between an index of social deprivation, psychiatric admission prevalence and the incidence of psychosis. *Psychol Med* 30:177–185
- Kirkbride JB, Jones PB, Ullrich S, Coid JW (2014) Social deprivation, inequality, and the neighborhood-level incidence of psychotic syndromes in East London. *Schizophr Bull* 40:169–180
- Zammit S, Lewis G, Rasbash J et al (2010) Individuals, schools, and neighborhood: a multilevel longitudinal study of variation in incidence of psychotic disorders. *Arch Gen Psychiatry* 67:914–922
- Kirkbride JB, Fearon P, Morgan C et al (2007) Neighbourhood variation in the incidence of psychotic disorders in Southeast London. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 42:438–445
- Dufault B, Klar N (2011) The quality of modern cross-sectional ecologic studies: a bibliometric review. *Am J Epidemiol* 174:1101–1107
- French National Institute for Statistics and Economic Studies (2015) Definition of IRIS. <http://www.insee.fr/en/methodes/default.asp?page=definitions/iris.htm>. Accessed 7 May 2016
- American Psychiatric Association (2000) *DSM-IV-TR: diagnostic and statistical manual of mental disorders*. The Association, Washington, D.C.
- Boydell J, van Os J, McKenzie K et al (2001) Incidence of schizophrenia in ethnic minorities in London: ecological study into interactions with environment. *Br Med J* 323:1336–1338
- Lee D (2013) CARBayes: an R Package for Bayesian Spatial modeling with conditional autoregressive priors. *J Stat Softw* 55:1–24

26. Cameron AC, Trivedi PK (2013) Regression analysis of count data, 2nd edn. Cambridge University Press, New York
27. Guo H-R (2011) Age adjustment in ecological studies: using a study on arsenic ingestion and bladder cancer as an example. *BMC Public Health* 11:820
28. Lee D, Mitchell R (2012) Boundary detection in disease mapping studies. *Biostat Oxf Engl* 13:415–426
29. Cowles MK, Carlin BP (1996) Markov chain monte carlo convergence diagnostics: a comparative review. *J Am Stat Assoc* 91:883–904
30. Core Team R (2013) R: a language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna
31. Plummer M, Best N, Cowles K et al (2006) CODA: convergence diagnosis and output analysis for MCMC. *R News* 6:7–11
32. Milyo J, Mellor JM (2003) On the importance of age-adjustment methods in ecological studies of social determinants of mortality. *Health Serv Res* 38:1781–1790
33. Veling W, Susser E, van Os J et al (2008) Ethnic density of neighborhoods and incidence of psychotic disorders among immigrants. *Am J Psychiatry* 165:66–73



Full length article

Childhood trauma and psychosis: Beyond the association



Grégoire Baudin^{a,b,c,d,e,*}, Andrei Szoke^{a,b,c,d}, Jean-Romain Richard^c,
Antoine Pelissolo^{a,b,c,d}, Marion Leboyer^{a,b,c,d}, Franck Schürhoff^{a,b,c,d}

^a AP-HP, Pôle de Psychiatrie des Hôpitaux Universitaires H Mondor, Créteil F94000, France

^b Fondation FondaMental, Créteil F94000, France

^c Inserm, U955, Equipe 15 Psychiatrie translationnelle, Créteil F94000, France

^d Université Paris-Est, Créteil F94000, France

^e Université François-Rabelais de Tours, PAV EA 2114, Tours, F37000, France

ARTICLE INFO

Keywords:

Child abuse

Psychotic disorders

Risk factor

Social support

ABSTRACT

Childhood traumas have been extensively associated with the development of psychotic disorders. However, our understanding of processes underlying this relationship remains poor. In order to address this issue, we examined which specific aspects of childhood trauma are significantly associated with a first episode of psychosis. 109 patients with first episode of psychosis and 145 controls representative from general population were recruited in three centers in France. Child experiences of care and abuses allowed obtaining information about types of childhood trauma, age at first exposure, identity of perpetrator, and social support. Odds ratio were calculated for each of these aspects, adjusted for age, sex, and education. Sexual and physical abuses (OR = 2.26 (1.19–4.32)), and separation from one or both parents (OR ranging from 1.94 to 3.17; all significant) are significantly associated with an increased risk to present a first episode of psychosis. Furthermore, separation from mother occurring before age of 4 (OR = 5.96 (1.24–28.77)), and sexual and physical abuses perpetrated by someone other than parents (OR = 4.61 (1.66–12.80)) were also associated with an increased risk of first episode of psychosis. Finally, social support was significantly associated with a decreased risk to develop psychotic disorders (OR ranging from 0.33 to 0.42; all significant). Together, these findings suggest that some but not all aspects of childhood trauma are related to a significant risk to develop a first episode of psychosis.

1. Introduction

Exposure to childhood traumas (CTs) has been recurrently identified as an environmental risk factor for developing psychotic symptoms and disorders in adulthood (for a meta-analysis, see Varese, Smeets et al., 2012). However, our comprehension of the processes that underlie this relationship is still incomplete. This may due to only a relatively few characteristics of traumas having been investigated (Castellini, Maggi, & Ricca, 2014; Fisher et al., 2010).

Indeed, most previous studies have focused on childhood sexual abuse (CSA) and childhood physical abuse (CPA), investigating their cumulative effects in order to evaluate their detrimental impact on mental health (Fisher et al., 2009; Shevlin, Houston, Dorahy, & Adamson, 2007). Several other types of CTs have been relatively overlooked. For example, only a few studies have shown an elevated risk to develop psychosis after an exposure to other types of CTs, such as childhood psychological trauma (Ackner, Skeate, Patterson, & Neal, 2013), peer-victimization or bullying (Kelleher, Harley, Lynch, Arseneault, Fitzpatrick, & Cannon, 2008; Lataster

* Corresponding author at: Pôle de Psychiatrie et d'Addictologie, Hôpital Albert Chenevier, 40, rue de Mesly, 94000, Créteil. France.

E-mail address: gregoire.baudin@aphp.fr (G. Baudin).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.chiabu.2017.08.003>

Received 18 November 2016; Received in revised form 28 July 2017; Accepted 1 August 2017

0145-2134/ © 2017 Elsevier Ltd. All rights reserved.

et al., 2006; Trotta et al., 2013), and separation from parents (Morgan et al., 2007). Inter-parental violence can contribute to alterations in brain development, emotion processing and regulation, and attachment bonding (Carpenter & Stacks, 2009), which can all be evident in psychotic disorders (Harder, 2014; Read, Perry, Moskowitz, & Connolly, 2001). Some researchers found significant associations between inter-parental violence and psychotic symptoms in adolescents (Goodwin, Fergusson, & Horwood, 2003; Kelleher et al., 2008). However, to date, these types of CT have never been explored in connection with the risk for psychotic disorders.

CTs rarely occur in isolation. In the Adverse Childhood Experiences Study ($n = 8\,506$), 65–93% of children exposed to one type of adverse event were exposed to one other type, with 40–74% exposed to at least two other CT types (Felitti et al., 1998). Also victims of CTs are at heightened risk of experiencing re-victimization (Castellini et al., 2014; Muenzenmaier et al., 2015). Cumulative adversities have been found to increase the risk for psychotic disorders, while exposure to only one type of CT has not (Shevlin et al., 2007). Notwithstanding the importance of these results, evaluation of CTs has often been limited (e.g. endorsement of one question to consider a trauma present), and requires replication.

Outwith CT type, other aspects of CTs can moderate the relationship with psychotic disorders, such as age at first exposure, which is not clarified in many studies (Fisher et al., 2010; Spauwen, Krabbendam, Lieb, Wittchen, & van Os, 2006). Clearly these additional moderating factors require fuller investigation.

Fisher and colleagues also noted that the risk to develop psychosis was increased when the perpetrator was the mother, compared to the father or both parents (Fisher et al., 2010), indicating the importance of perpetrator identity. However, we are not aware of published results about the relationship between CTs perpetrated by someone other than parents (e.g. uncle, cousin, family friend, or stranger) and psychotic disorders.

If some characteristics of CTs can increase the risk of developing mental disorders, others factors can decrease this risk. For example, higher levels of social support, whether intra- or extra-familial, moderate long-term mental health consequences. Lack of social support is more prevalent in people with psychotic disorders compared to the general population (Fisher et al., 2010). Furthermore, women who experienced severe CTs and had low social support were most at-risk of developing a psychotic disorder, indicating the moderating effect of social support (Gayer-Anderson et al., 2015).

To date, our comprehension of the relationship between exposure to CTs and the onset of psychotic disorders is still scarce. This is due to a focus on specific types of CTs (e.g. CPA and CSA), and a neglect of others (e.g. parental discord, or raw evaluation of CTs). Furthermore, previous studies lack details about important characteristics of CTs, such as: age at first exposure (e.g. comparisons before versus after 12 years of age); relationship with the perpetrator (e.g. no data about perpetrators other than parents); and social support (e.g. only investigated in regards to CPA and CSA).

In order to shed some light on this relationship, we systematically examined exposure to several adverse experiences, among patients with a first episode of psychosis (FEP) and controls. It was hypothesized that the different types of CTs (i.e. types and cumulative exposure) would specifically increase the risk to develop psychotic symptoms. Furthermore, we expected that some aspects of CTs, namely age at first exposure, victim-perpetrator relationship and social support, would moderate this risk.

2. Methods

2.1. Population

Cases ($n = 109$) and controls ($n = 145$) were recruited as part of a large European study: the European network of national networks studying gene-environment interactions (www.eu-gei.eu). This international scientific collaboration network has been described in detail elsewhere (European Network of National Networks studying Gene-Environment Interactions in Schizophrenia (EU-GEI), 2014). The present study focused on a French database. Data were collected between June 1st 2010 and May 31st 2014 in three centers, one located in a rural area (Clermont-Ferrand surroundings), and two in highly urbanized areas (Paris and Créteil). Cases were aged from 18 to 64, lived in a catchment area at the time of inclusion, showed a first-episode of psychosis or affective disorder with psychotic features (i.e. 295.xx, 297.x, 298.x, 296.x4 DSM-IV-TR codes), and were antipsychotic-naïve before the inclusion period (APA, 2000).

During the same period of recruitment, we advertised in highly frequented public places, such as bakeries and pharmacies as well as in city journals in order to recruit controls. The advertisement stated that the National Institute of Health and Medical Research (INSERM) was looking for volunteers aged between 18 and 64 years who lived in the recruitment area to participate in a medical research project consisting of interviews and questionnaires, as well as having a blood sample taken. The duration of the whole protocol administration was about four hours. A financial compensation was provided for participation. We also left our phone coordinates so volunteers could call the investigators and let them know they wanted to participate to the study. The same inclusion criteria as cases were applied to controls, except that they could not have a history of a psychotic disorder. Each respondent was screened twice. The first screening occurred when the potential participant called the investigator regarding inclusion in the study. Callers were asked whether they had any antecedent psychiatric disorder. If they reported any antecedent psychotic disorder, callers were not included in the study. Subsequently, Diagnostic Interview for Genetic Studies screening items for psychotic disorders (e.g. delusional ideations, hallucinations) were asked during the clinical interview with the investigator. Control participants were excluded if they endorsed any of these screening items. Controls were age, sex, and dwelling-matched with the general population, with the sole exception of migration history (2 time as many migrants as the general population). 67% of controls were recruited in one of the urban centers and 33% in the rural center.

This project was approved by an Ethical Board (Comité de Protection des Personnes – Ile-de-France IX) and the French National

for Medicine and Health Products Safety (AFSAPS) under the reference 2010-A00161-38.

2.2. Variables

2.2.1. Sociodemographic variables

Participants' age, sex, and years of education were obtained using MRC Sociodemographic Schedule (Mallett, 1997). Education was defined as the number of years in school, and thus considered as a quantitative variable.

2.2.2. Child experiences of care and abuse

A retrospective semi-structured interview, Child Experiences of Care and Abuse (Bifulco, Brown, & Harris, 1994), was used to collect data about participants' childhood adverse experiences before age 17. Probing questions were asked to assess the presence of: parental discord (e.g. When you were a child or teenager, was there periods of frequent conflicts or extreme tensions between your parents?); psychological (e.g. When you were a child or teenager, have your parents or anyone else who lived with you ever made you suffer or treated you with cruelty?); physical (e.g. When, you were a child or teenager, were you ever hit repeatedly with an implement, or punched, kicked or burnt by someone in the household?); sexual abuse (e.g. When you were a child or teenager, did you ever have any unwanted sexual experiences?); bullying (e.g. When you were a child or teenager, have you ever been teased, laughed at, or hit by other children or teenagers your age?); and significant separation from one or both parents (e.g. Have you ever been separated from your parents for at least six months before you were age 17?). Subsequently, further details were gathered in regard to all endorsed probing questions, namely age at first exposure, severity (from None to Marked), perpetrator, and social support.

Each type of CT was considered as either present or absent. For more readability, and to compare our results to previous research (Fisher et al., 2009; Morgan & Fisher, 2007), we decided to pool some types of CTs together for all, but one, waves of analyses (i.e. cumulative exposure, see below). As they represent severe CTs, and involve physical contacts between the victim and the perpetrator, CPA and CSA were pooled as one category of CT labeled "Physical/Sexual Abuse". Also included in this category were experiences of marked bullying (i.e. bullying involving physical violence). Representations of non-physical violence, namely parental discord, psychological trauma, and bullying without physical violence, were pooled as one category of CT labeled childhood emotional trauma (CEA). Finally, stress related to parental separation was considered as yet another type of trauma (i.e. indirect trauma). Thus, we decided to maintain parental separation variables as distinct categories.

'Cumulative adversities' variable was defined as the number of different types of CTs that participants experienced during childhood and adolescence among sexual, physical, and emotional abuses, bullying, parental discord, and separation from one or both parents. Participants were distributed among four categories, depending on the number of different CTs: 0 type, 1 type, 2 types, and 3 or more types of CTs.

Regarding age at first exposure, participants were distributed into four age bands, considered as four modalities of the same qualitative variable (i.e. age at first exposure to CTs): 0–4 years old, 5–8 years old, 9–12 years old, and 13–16 years old.

Perpetrator(s) of CTs were identified as follow: father only, mother only, both parents, someone else.

The 'Social support' variable was dichotomized (i.e. present or absent). Two probing questions from the CECA inquired about social support provided by peers and adults during childhood and adolescence ('When you were a child or teenager, were there any adults you could go to with your problems or to discuss your feelings?', 'Were there other children/teenagers your age that you could discuss your problem and feelings with?'). We defined social support as present when the participant endorsed at least one of the two questions. The absence of social support was the reference value.

2.2.3. Psychotic disorders

Trained clinicians (psychiatrists and psychologists) interviewed participants using the Diagnostic Interview for Genetic Studies (DIGS). Based on this interview, clinicians made DSM-IV-TR diagnoses.

2.3. Statistical analyses

Data were analyzed with the R (version 3.2.3) software (R Core Team, 2015).

2.3.1. Variables

In each analysis, the dependent variable was the status of participants (i.e. case or control).

Explanatory variables were the types of CTs described in the CECA section (i.e. types and cumulative adversities). For all these variables, we considered the modality "Absent" as the reference value.

The reference modality for age at first exposure to CT was "Never exposed to CTs". This allowed us to evaluate the risk of developing psychotic disorders in participants exposed in each age band compared to participants who were never exposed to CTs. We applied the same reasoning to perpetrators. Finally, the reference modality for social support was "Absent".

In this study, the adjustment variables were sex, age, and education. This last variable evaluated was years spent in school.

2.3.2. Logistic regression models

In a first wave of logistic regression analyses (unadjusted models), we calculated odd ratios (OR) and 95% confidence intervals (95% CI) for participants status (case vs. control) for each of the explanatory, except social support, one by one. For social support, we

Table 1
Prevalence of CT, and OR (95% CI) for case status by type of CT.

	Controls (n = 145)	Cases (n = 109)	Models	
	Present, n (%)	Present, n (%)	Unadjusted OR (95% CI)	Adjusted OR (95% CI) ^a
TYPES OF CT				
Physical/Sexual Abuse	26 (17.93%)	36 (33.03%)	2.35 (1.32 – 4.20)	2.26 (1.19 – 4.32)
CEA	66 (45.52%)	50 (45.87%)	1.01 (0.62 – 1.67)	1.03 (0.59 – 1.79)
Separation from father	25 (17.24%)	32 (29.36%)	2.45 (1.34 – 4.47)	1.94 (1.02 – 3.72)
Separation from mother	12 (8.28%)	20 (18.35%)	3.01 (1.32 – 6.88)	2.35 (1.00 – 5.54)
Separation from both parents	9 (6.21%)	18 (16.51%)	3.80 (1.54 – 9.38)	3.17 (1.22 – 8.22)
CUMULATIVE TRAUMA				
0 trauma	63 (43.45%)	44 (40.37%)	1 (ref)	1 (ref)
1 trauma	39 (26.90%)	19 (17.43%)	0.90 (0.48 – 1.70)	0.99 (0.50 – 1.97)
2 traumas	25 (17.24%)	20 (18.35%)	1.64 (0.81 – 3.32)	1.47 (0.66 – 3.23)
3 traumas or more	18 (12.41%)	26 (23.85%)	1.60 (0.71 – 3.60)	1.60 (0.65 – 3.94)

Physical/Sexual Abuse: Childhood physical or sexual abuse; CEA: Childhood psychological abuse, parental discord, or bullying; ^a: Adjusted for age, gender, and education; significant results are in bold.

analyzed main effects of CTs (one-by-one) and social support (unadjusted model).

In a second wave (adjusted models), we added age, sex, and education as adjusting variables to unadjusted models.

We had some missing data in some of our variables. Missing data rate ranged from 0.00% to 10.63%. More than half of our variables had a missing data rate under 1%, and only one variable had a rate above 10%. In order to address this issue, we used the ‘mice’ package (van Buuren & Groothuis-Oudshoorn, 2011) to proceed with multiple imputations. We imputed five dataset using predictive mean matching as imputation method. Then, we re-ran the analyses with the imputed datasets.

3. Results

We recruited 109 cases (39 women, 35.78%), and 145 controls (78 women, 53.79%). Mean age of cases was 32.22 (SD = 11.75), and 38.81 (SD = 13.94) for controls ($t = -4.02$; $p < 0.001$). The proportion of women was higher in controls ($\chi^2 = 8.13$; $p = 0.004$), and controls were older than cases ($t = -4.02$; $p < 0.001$). Controls stayed in school longer than cases ($t = 4.42$; $p < 0.001$).

Among cases, 83 (76.15%) had a DSM-IV-TR diagnosis of non-affective psychotic disorder (i.e. schizophrenia, schizoaffective disorder, delusional disorder, schizophreniform disorder, or brief psychotic disorder), and 26 (23.85%) had a diagnosis of affective psychotic disorder (i.e. major depressive disorder or bipolar disorder with psychotic features).

3.1. Types of CTs

Prevalence rates for exposure to Physical/Sexual Abuse, CEA, and separation from mother, father or both parents, and OR (95% CI) for case status by types of CT are presented in Table 1. The most prevalent type of CT in the two groups was CEA (45.87% of cases, and 45.52% of controls). Before and after adjustment for sex, age, and education, all types of CTs, except CEA, were associated with a significantly increased OR.

3.2. Cumulative adversities

Among cases, 59.63% reported at least one traumatic experience during their 16 first years among parental discord, bullying, emotional, physical, sexual abuse, and separation from at least one parent for more than 6 months, versus 56.55% of controls ($\chi^2 = 0.24$; $p = 0.62$).

There was no significant OR for case status with regard to exposure to one, two or three plus types of trauma (see Table 1). Although this trend remained not significant after adjustment, we observed an increase of the OR beyond two types of CTs.

3.3. Age at first exposure

The age band with higher frequency for exposure to all types of CT was 0–4 years old in the case group. The same was true for controls, except for separation from mother, which was more frequent between 13 and 16 years old (see Table 2).

There was one age-specific association between Physical/Sexual Abuse experiences and case status (i.e. 5–8 years old), but it did not remain significant after adjustment for confounding variables (adjusted model). Separation from mother in the four first years of life was also associated with an increased risk to be a case, OR = 5.96 (1.24–28.77), only after adjustment. More detailed results are provided in Table 2.

When participants were separated from both parents but at different times, their ‘age range classification’ could not be determined. Thus, we did not present results for risks linked to separation from both parents at a specific age band.

Table 2

Prevalence of CT, and OR (95% CI) for case status by age at first exposure to CT.

	Controls (n = 145)	Cases (n = 109)	Models	
	Present, n (%)	Present, n (%)	Unadjusted OR (95% CI)	Adjusted OR (95% CI) ^a
AGE AT FIRST EXPOSURE				
Main effects (Physical/Sexual Abuse)				
0-4 years old	8 (5.52%)	12 (11.01%)	2.48 (0.97 – 6.35)	2.11 (0.74 – 6.03)
5–8 years old	6 (4.14%)	11 (10.09%)	3.03 (1.07 – 8.55)	2.59 (0.82 – 8.14)
9–12 years old	6 (4.14%)	6 (5.50%)	1.76 (0.55 – 5.65)	2.25 (0.67 – 7.54)
13–16 years old	6 (4.14%)	7 (6.42%)	2.09 (0.68 – 6.41)	2.10 (0.58 – 7.56)
Main effects (CEA)				
0-4 years old	26 (17.93%)	23 (21.10%)	1.17 (0.61 – 2.25)	1.12 (0.54 – 2.32)
5–8 years old	19 (13.10%)	10 (9.17%)	0.66 (0.29 – 1.52)	0.69 (0.28 – 1.66)
9–12 years old	12 (8.28%)	16 (14.68%)	1.76 (0.78 – 4.01)	1.95 (0.78 – 4.85)
13–16 years old	9 (6.21%)	1 (0.92%)	0.15 (0.02 – 1.19)	0.19 (0.02 – 1.62)
Main effects (Separation)				
Separation from Father				
0-4 years old	8 (5.52%)	12 (11.01%)	2.53 (1.00 – 6.37)	2.26 (0.78 – 6.54)
5–8 years old	4 (2.76%)	3 (2.75%)	1.48 (0.33 – 6.64)	0.99 (0.19 – 5.13)
9–12 years old	6 (4.14%)	8 (7.34%)	2.88 (0.97 – 8.57)	2.25 (0.71 – 7.15)
13–16 years old	6 (4.14%)	7 (6.42%)	2.48 (0.81 – 7.56)	2.07 (0.63 – 6.84)
Separation from Mother				
0-4 years old	3 (2.07%)	7 (6.42%)	4.26 (0.99 – 18.29)	5.96 (1.24–28.77)
5–8 years old	0	3 (2.75%)	–	–
9–12 years old	4 (2.76%)	4 (3.67%)	1.82 (0.42 – 7.89)	1.35 (0.29 – 6.20)
13–16 years old	5 (3.45%)	4 (3.67%)	2.11(0.52 – 8.46)	1.09 (0.26 – 4.47)

Physical/Sexual Abuse: Childhood physical or sexual abuse; CEA: Childhood psychological abuse, parental discord, or bullying; ^a: Adjusted for age, gender, and education; significant results are in bold.

3.4. Perpetrator

In both groups, similar proportions of participants reported Physical/Sexual Abuse perpetrated by one or both parents. Cases more frequently reported Physical/Sexual Abuse from persons other than parents, versus controls (16.51% vs. 4.83%; $p = 0.002$). A large number of participants reported CEA from both parents (i.e. 31.03% in controls, and 23.85% in cases; $p = 0.207$). Cases were about five times more likely to be a victim of Physical/Sexual Abuse perpetrated by someone other than their parents during their childhood and adolescence, versus controls (OR = 4.61 (1.66–12.80)). After adjustment, this was the only significant association (see Table 3 for detailed results).

We also examined the effects of the identity of perpetrator of physical and sexual abuses separately. After adjustment, physical abuses perpetrated by someone other than parents were significantly associated with a first episode of psychosis (OR = 4.49; 95%CI: 1.17–17.27) while physical abuses perpetrated by the mother (OR = 1.06; 95%CI: 0.28–4.04), the father (OR = 1.36; 95%CI: 0.48–3.85), or both parents (OR = 1.24; 95%CI: 0.20–7.71) remained non-significant. With regard to the perpetrator of sexual abuses, the ORs had the same magnitude (from 2.09 for the father to 2.29 for other perpetrators) but remained non-significant.

Table 3

Prevalence of CT, and OR (95% CI) for case status by perpetrators of CT.

		Controls (n = 145)	Cases (n = 109)	Models	
		Present, n (%)	Present, n (%)	Unadjusted OR (95% CI)	Adjusted OR (95% CI) ^a
PERPETRATORS OF CT					
Main effects (Physical/Sexual Abuse)					
Father	10 (6.90%)	10 (9.17%)	1.49 (0.60 – 3.68)	1.52 (0.57 – 4.03)	
Mother	7 (4.83%)	5 (4.59%)	1.17 (0.36 – 3.83)	1.17 (0.30 – 4.50)	
Both parents	2 (1.38%)	4 (3.67%)	3.28 (0.59 – 18.35)	1.32 (0.21 – 8.24)	
Other	7 (4.83%)	18 (16.51%)	4.21 (1.68 – 10.58)	4.61 (1.66 – 12.80)	
Main effects (CEA)					
Father	0	2 (1.83%)	–	–	
Mother	7 (4.83%)	6 (5.50%)	1.13 (0.36 – 3.55)	1.28 (0.37 – 4.45)	
Both parents	45 (31.03%)	26 (23.85%)	0.75 (0.42 – 1.35)	0.69 (0.36 – 1.31)	
Other	13 (8.97%)	16 (14.68%)	1.51 (0.68 – 3.34)	1.75 (0.72 – 4.26)	

Physical/Sexual Abuse: Childhood physical or sexual abuse; CEA: Childhood psychological abuse, parental discord, or bullying; ^a: Adjusted for age, gender, and education; significant results are in bold.

Table 4

Prevalence of CT and social support, and OR (95% CI) for case status by CT and social support.

	Controls (n = 144)	Cases (n = 95)	Models	
	Present, n (%)	Present, n (%)	Unadjusted OR (95% CI)	Adjusted OR (95% CI) ^a
TYPES OF CT				
Main effects				
Physical/Sexual Abuse	24 (16.67%)	33 (34.74%)	1.94 (1.06 – 3.56)	1.94 (1.00 – 3.77)
Social support	115 (79.86%)	54 (56.84%)	0.36 (0.19 – 0.69)	0.41 (0.21 – 0.83)
Main effects				
CEA	67 (46.53%)	52 (54.74%)	0.97 (0.58 – 1.62)	0.97 (0.55 – 1.70)
Social support	115 (79.86%)	54 (56.84%)	0.33 (0.18 – 0.60)	0.37 (0.19 – 0.73)
Main effects				
Separation from Father	25 (17.61%)	32 (35.16%)	2.14 (1.15 – 3.98)	1.80 (0.92 – 3.51)
Social support	113 (79.58%)	52 (57.14%)	0.36 (0.19 – 0.66)	0.39 (0.20 – 0.77)
Main effects				
Separation from Mother	12 (8.39%)	20 (21.74%)	2.28 (0.98 – 5.32)	1.92 (0.80 – 4.61)
Social support	115 (80.42%)	52 (56.52%)	0.37 (0.20 – 0.69)	0.40 (0.21 – 0.80)
Main effects				
Separation from both parents	9 (6.38%)	18 (19.78%)	2.87 (1.14 – 7.25)	2.59 (0.97 – 6.90)
Social support	113 (80.14%)	52 (57.14%)	0.38 (0.20 – 0.71)	0.42 (0.21 – 0.82)
CUMULATIVE TRAUMA				
0 trauma	62 (43.06%)	30 (31.58%)	1 (Ref)	1 (Ref)
1 trauma	39 (27.08%)	19 (20.00%)	0.92 (0.48 – 1.76)	1.01 (0.50 – 2.05)
2 traumas	25 (17.36%)	20 (21.05%)	1.52 (0.74 – 3.16)	1.32 (0.59 – 2.95)
3 traumas or more	18 (12.50%)	26 (27.37%)	1.24 (0.53 – 2.90)	1.27 (0.50 – 3.23)
Social support	115 (79.86%)	54 (56.84%)	0.34 (0.18 – 0.63)	0.39 (0.19 – 0.78)

Physical/Sexual Abuse: Childhood physical or sexual abuse; CEA: Childhood psychological abuse, parental discord, or bullying; ^a: Adjusted for age, gender, and education; significant results are in bold.

3.5. Social support

As can be seen in Table 4, controls reported much more frequently that they received support during their 16 first years of life than cases. Compared to controls, cases were approximately 2.5 times less likely to have experienced social support during their childhood and adolescence (adjusted ORs for social support ranged from 0.37 to 0.42, all significant).

4. Discussion

This study aimed to precisely define the effects of several aspects of CTs, namely types and cumulative exposure, as well as potential moderators, such as age at first exposure, identity of perpetrator, and social support, on the risk of developing a psychotic disorder. This is the first research with French data to explore the risk of developing a psychotic disorder when exposed to CTs.

Overall, our results are in line with previous results regarding exposure to different types of abuses (Ackner et al., 2013; Fisher et al., 2009; Lataster et al., 2006; Morgan et al., 2007; Trotta et al., 2013), cumulative exposure (Shevlin et al., 2007), age at first exposure (Fisher et al., 2010; Spauwen et al., 2006), and social support (Gayer-Anderson et al., 2015) and provide further evidence for the relationship between exposure to childhood physical and sexual abuses, and psychotic disorders. Notably, separation from parents was also associated with an increased risk of developing a psychotic disorder, especially when maternal separation occurred in the first four years of life. The identity of perpetrator appeared important, as physical or sexual abuses committed by persons other than parents highly increased the risk of developing a psychotic disorder. Finally, the results highlighted the importance of social support as a robust protective factor against psychotic disorders.

Among cases, prevalence rates of CTs ranged from 16.51% for separation from both parents to 54.74% for CEA. These rates are slightly lower than those published elsewhere (Morgan & Fisher, 2007). Previous studies included not only FEP patients, but also patients with chronic psychosis. In their meta-analysis, Bonoldi and colleagues found that older patients reported more CPA and CSA, and females reported more CEA (Bonoldi et al., 2013). The discrepancy could be explained by several factors, including the nature of the FEP patient sample, which had relatively more males, *versus* previous samples, as well as differences arising from different cultural contexts.

4.1. Physical and sexual abuses

The elevated OR for Physical/Sexual Abuse, and results from previous studies indicate Physical/Sexual Abuse exposure during childhood to be a significant risk factor for a psychotic disorder (Varese, Smeets et al., 2012). However, no specific age band for the first exposure to Physical/Sexual Abuse was associated with an increased risk of developing a psychotic disorder. Although not significant, the observed pattern suggests a higher risk when first episode of physical or sexual abuse occurred during childhood, with risk decreasing with victim age at first abusive experience. Several models have proposed that dissociation could mediate the

relationship between CTs and psychotic disorders (Evans, Reid, Preston, Palmier-Claus, & Sellwood, 2015; Varese, Barkus, & Bentall, 2012). The violence of Physical/Sexual Abuse could be enough to overwhelm coping resources, arouse severe physiological and psychological distress and finally dissociative processes in exposed children and adolescent, whatever the age at first exposure. However, as younger children have less tolerance than adolescents to these extreme stresses (Siegel, 2012), their risk of developing a psychotic disorder may be higher.

4.2. Emotional abuses

Unlike previous studies, we did not observe an increased risk of developing a psychotic disorder when exposed to CEA during childhood or adolescence. This may be due to several reasons. First, the high rate of CEA in the control sample could have underestimated the deleterious effect such experiences. Second, our definition of CEA included parental conflicts, psychological abuses, and bullying. Although all these experiences induce stress, they may have differential effects regarding the development of psychotic disorders. Further research should inquire about specific effects for each of these types of CEA, as well as their key components.

4.3. Separation

Separation from one or both parents appeared to be a robust risk factor for psychosis, especially when children are separated from their mother during the first four years of life, with an OR = 5.96 (1.24–28.77). Previous researchers found a similar result, although only for paternal separation in two distinct samples of patients with schizophrenia and bipolar disorders (Paksarian, Eaton, Mortensen, Merikangas, & Pedersen, 2015). These results are congruent with attachment literature, which described over-representation of insecure attachment among patients with psychosis compared to general population, with insecure attachment proposed as a possible mediator in the relationship between CTs and psychotic disorders (Berry, Barrowclough, & Wearden, 2008; Harder, 2014).

Beyond stress linked to caregiver loss, long-term separation from a parent potentially represents a social adversity at the moment of separation, due to lower social support provision, or from a decrease in household income (Wicks, Hjern, Gunnell, Lewis, & Dalman, 2005). Furthermore, early parental separation could have long-term and indirect deleterious effects (e.g. poor education, social disadvantage), which may then interact to increase the risk of developing a psychotic disorder (Morgan et al., 2014).

4.4. Cumulative trauma

When examining the number of CTs, it was observed that in both groups, the majority of subjects reported at least one CT (56.55% for cases, and 59.63% for controls). The greater number of different adverse experiences during their childhood and adolescence seems to distinguish cases from controls. After adjustment for cofounders, no significant association between a greater number of CTs and risk of developing a psychotic disorder was observed, nor was there a significant OR after adding the social support variable. However, the current results indicate a trend, whereby more adverse experiences during childhood and adolescence increase the risk of developing a psychotic disorders. These results are partially in line with previous research on cumulative exposure to CTs (Shevlin et al., 2007). These authors hypothesized a threshold (i.e. two or more types of CTs) from which the risk to have a psychotic disorder was significantly increased. Our results also suggest a threshold effect, although this needs further investigation in future studies. This threshold may vary in function of the presence of other risk factors (e.g. genetic vulnerability, social support).

4.5. Perpetrator

Our results undermine our hypothesis that abuses perpetrated by parents increase the risk of developing a psychotic disorder. It remains unclear why physical or sexual abuses perpetrated by someone else have enhanced negative effects. In a large sample, Cutajar and colleagues found that more severe child sexual abuse, such as victim penetration, when occurring after 12 years of age and with more than one perpetrator, increased the risk of later psychosis (Cutajar et al., 2010). The authors emphasized the intrusive aspects of such abuse, which may indicate that trauma perpetrated by someone perceived by the victim as an intruder(s) (e.g. member of extended family, step-parent, friend of family, or stranger), could be associated with a higher risk of later psychosis. Although our results remained non-significant, we observed that regardless of whoever perpetrated sexual abuse, the risk of developing a psychotic disorder was similarly increased two-fold. It seems that the identity of the perpetrator of sexual abuses taken alone has no specific effect on the risk of developing a psychotic disorder. This may be due to the extreme severity of intrusion in such adverse experiences. An alternative hypothesis could be that victims of parental abuse are more reluctant to disclose, for reasons of loyalty to parents or fear of retaliation. We also cannot rule out the possibility that our definitions of perpetrators were crude. More specific identification of perpetrator, using criteria such as living in the same household than the victim (e.g. brother, sister, step-father or step-mother) would have been useful, but our sample did not allow us to run such analyses.

4.6. Social support

Previous studies on CTs and psychotic disorders that evaluated the effects of social support during childhood and adolescence, reported social support to be a protective factor (Gayer-Anderson et al., 2015). In the present study, social support also appeared to be

a robust protective factor. However, while the presence of social support acts as a protective factor, its absence acts a supplementary risk factor for psychotic disorders (Fisher et al., 2010). Indeed, the experience of CT, in the absence of subsequent social support can be considered as a double trauma. Congruent with the social defeat hypothesis (Selden, van der Ven, Rutten, & Cantor-Graae, 2013), the absence of social support may be more deleterious for several reasons, including: the victim's need for help and support are unmet, which matches the definition of emotional neglect; attachment relationships with caregivers are undermined; feeling of unworthiness and hopelessness may be fostered; and in extreme cases, dissociative processes may occur (Liotti, 2004; Schore, 2009). Also, the first trauma could have sensitized the victim (Collip, Myin-Germeys, & Van Os, 2007; Read et al., 2001), and increase physiological response and psychological distress when faced with subsequent stressors. In this respect, the lack of social support may be perceived as unbearable and overwhelming, which in the absence of the priming initial trauma may have been more tolerable. Further studies are needed to explore these non-exclusive hypotheses, including as to the pathophysiological processes that may underpin such abuse-mediated priming, such as raised levels of pro-inflammatory cytokines, as recently proposed in major depressive disorder (Grosse et al., 2016).

4.7. Limitations

Several limitations should be acknowledged in this study. One major limitation lies in the size of our sample, and the way it has been recruited. We conducted this study in a specific place, with a specific population, and recruitment via an advertisement that may have biased our control sample. We must then remain cautious before drawing firm conclusions from our results. We pooled childhood physical and sexual abuses, and parental discord, psychological abuse, and bullying as a single categories of CT, in order to avoid a lack of statistical power, and false positive and negative results. This solution prevented us from running analyses for each type of CT. More research with larger, nationally-recruited samples would address these issues, allow better generalization of results, and provide finer comprehension of the relationship between exposure to CTs during childhood and the development of psychotic disorders.

The design of our study was cross-sectional, which lead to several limitations. Firstly, we cannot draw conclusions about causality of the different aspects of CTs and the development of psychosis. An alternative hypothesis, reversing causation, could suggest that pre-clinical signs would elicit violent behavior toward children who later develop psychotic disorders, although there is little evidence to support this (Varese, Smeets et al., 2012). Secondly, the retrospective nature of our data forces us to be careful in the interpretation of our results. CTs are sensitive to recall biases and could be under- or over-reported, especially for traumatic experiences which occurred in the first years of life.

4.8. Perspectives

Along with previous investigations (Fisher et al., 2010; Gayer-Anderson et al., 2015), our study investigated specific aspects of CTs and their relationship with the risk of developing psychotic disorders. Our results showed that some aspects, but not all, significantly increased psychosis risk. We also highlighted the crucial importance of social support (by adults and by peers) as a buffer against the deleterious effects of CTs on the risk of developing a psychotic disorder. This encourages promoting social support from close relatives.

The next steps would be to continue to qualitatively describe childhood trauma, and look for specific associations with psychotic disorders, allowing a more refined replication to draw firmer conclusions. In order to get more reliable information, cohort follow-up should also be investigated. In confirmation of many previous investigations, the present results highlight the detrimental effects of CTs on the risk of developing a psychotic disorder, as well as the necessity to systematically ask patients as to whether they have been exposed to this risk factor (Read & Hammersley, 2007). We also encourage clinicians to go further and inquire about other aspects of CTs, such as age at first exposure, identity of perpetrator, and presence of social support, which moderate the impact of CTs (e.g. early maternal separation associating with a 6-fold greater risk of developing a psychotic disorder).

Conflict of interest

None.

Fundings

This work was supported by funding from the European Union (European Community's Seventh Framework Programme under grant agreement HEALTH-F2-2010-241909; Project EU-GEI).

References

- American Psychiatric Association (2000). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (4th ed., text rev.). Washington, DC: Author.
- Ackner, S., Skeate, A., Patterson, P., & Neal, A. (2013). Emotional abuse and psychosis: A recent review of the literature *Journal of Aggression, Maltreatment & Trauma*, 22(9), 1032–1049. <http://dx.doi.org/10.1080/10926771.2013.837132>.
- Berry, K., Barrowclough, C., & Wearden, A. (2008). Attachment theory: A framework for understanding symptoms and interpersonal relationships in psychosis. *Behaviour Research and Therapy*, 46(12), 1275–1282. <http://dx.doi.org/10.1016/j.brat.2008.08.009>.
- Bifulco, A., Brown, G. W., & Harris, T. O. (1994). Childhood experience of care and abuse (CECA): A retrospective interview measure. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*.

- Psychiatry, 35(8), 1419–1435. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-7610.1994.tb01284.x>.
- Bonoldi, I., Simeone, E., Rocchetti, M., Codjoe, L., Rossi, G., Gambi, F., & Fusar-Poli, P. (2013). Prevalence of self-reported childhood abuse in psychosis: A meta-analysis of retrospective studies. *Psychiatry Research*, 210(1), 8–15. <http://dx.doi.org/10.1016/j.psychres.2013.05.003>.
- Carpenter, G. L., & Stacks, A. M. (2009). Developmental effects of exposure to Intimate Partner Violence in early childhood: A review of the literature. *Children and Youth Services Review*, 31(8), 831–839. <http://dx.doi.org/10.1016/j.childyouth.2009.03.005>.
- Castellini, G., Maggi, M., & Ricca, V. (2014). Childhood sexual abuse and psychopathology. In G. Corona, E. A. Jannini, & M. Maggi (Eds.), *Emotional, physical and sexual abuse* (pp. 71–91). Springer International Publishing [Retrieved from http://link.springer.com.gate2.inist.fr/chapter/10.1007/978-3-319-06787-2_6].
- Collip, D., Myin-Germeys, I., & Van Os, J. (2007). Does the concept of « sensitization » provide a plausible mechanism for the putative link between the environment and schizophrenia? *Schizophrenia Bulletin*, 34(2), 220–225. <http://dx.doi.org/10.1093/schbul/sbm163>.
- Cutajar, M. C., Mullen, P. E., Ogloff, J. R. P., Thomas, S. D., Wells, D. L., & Spataro, J. (2010). Psychopathology in a large cohort of sexually abused children followed up to 43 years. *Child Abuse & Neglect*, 34(11), 813–822. <http://dx.doi.org/10.1016/j.chiabu.2010.04.004>.
- European Network of National Networks studying Gene-Environment Interactions in Schizophrenia (EU-GEI) (2014). Identifying gene-environment interactions in schizophrenia: Contemporary challenges for integrated, large-scale investigations. *Schizophrenia Bulletin*, 40(4), 729–736. <http://dx.doi.org/10.1093/schbul/sbu069>.
- Evans, G. J., Reid, G., Preston, P., Palmier-Claus, J., & Sellwood, W. (2015). Trauma and psychosis: The mediating role of self-concept clarity and dissociation. *Psychiatry Research*, 228(3), 626–632. <http://dx.doi.org/10.1016/j.psychres.2015.04.053>.
- Felitti, V. J., Anda, R. F., Nordenberg, D. F., Williamson, D. F., Spitz, A. M., Edwards, V., & Marks, J. S. (1998). Relationship of childhood abuse and household dysfunction to many of the leading causes of death in adults: The adverse childhood experiences (ACE) study. *American Journal of Preventive Medicine*, 14(4), 245–258. [http://dx.doi.org/10.1016/S0749-3797\(98\)00017-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0749-3797(98)00017-8).
- Fisher, H., Morgan, C., Dazzan, P., Craig, T. K., Morgan, K., Hutchinson, G., & Fearon, P. (2009). Gender differences in the association between childhood abuse and psychosis. *The British Journal of Psychiatry*, 194(4), 319–325. <http://dx.doi.org/10.1192/bjp.bp.107.047985>.
- Fisher, H. L., Jones, P. B., Fearon, P., Craig, T. K., Dazzan, P., Morgan, K., & Morgan, C. (2010). The varying impact of type, timing and frequency of exposure to childhood adversity on its association with adult psychotic disorder. *Psychological Medicine*, 40(12), 1967–1978. <http://dx.doi.org/10.1017/S0033291710000231>.
- Gayer-Anderson, C., Fisher, H. L., Fearon, P., Hutchinson, G., Morgan, K., Dazzan, P., & Morgan, C. (2015). Gender differences in the association between childhood physical and sexual abuse, social support and psychosis. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 50(10), 1489–1500. <http://dx.doi.org/10.1007/s00127-015-1058-6>.
- Goodwin, R. D., Fergusson, D. M., & Horwood, L. J. (2003). Neuroticism in adolescence and psychotic symptoms in adulthood. *Psychological Medicine*, 33(6), 1089–1097. <http://dx.doi.org/10.1017/S0033291703007888>.
- Grosse, L., Ambrée, O., Jörgens, S., Jawahar, M. C., Singhal, G., Stacey, D., & Baune, B. T. (2016). Cytokine levels in major depression are related to childhood trauma but not to recent stressors. *Psychoneuroendocrinology*, 73, 24–31. <http://dx.doi.org/10.1016/j.psneuen.2016.07.205>.
- Harder, S. (2014). Attachment in schizophrenia: Implications for research, prevention, and treatment. *Schizophrenia Bulletin*, 40(6), 1189–1193. <http://dx.doi.org/10.1093/schbul/sbu133>.
- Kelleher, I., Harley, M., Lynch, F., Arseneault, L., Fitzpatrick, C., & Cannon, M. (2008). Associations between childhood trauma, bullying and psychotic symptoms among a school-based adolescent sample. *The British Journal of Psychiatry*, 193(5), 378–382. <http://dx.doi.org/10.1192/bjp.bp.108.049536>.
- Lataster, T., van Os, J., Drukker, M., Henquet, C., Feron, F., Gunther, N., & Myin-Germeys, I. (2006). Childhood victimisation and developmental expression of non-clinical delusional ideation and hallucinatory experiences: Victimisation and non-clinical Psychotic experiences. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 41(6), 423–428. <http://dx.doi.org/10.1007/s00127-006-0060-4>.
- Liotti, G. (2004). Trauma, dissociation, and disorganized attachment: three strands of a single braid Psychotherapy: Theory, Research, Practice. *Training*, 41(4), 472–486. <https://doi.org/10.1037/0033-3204.41.4.472>.
- Mallett, R. (1997). *Sociodemographic schedule (Section of social psychiatry)*. London: Institute of Psychiatry.
- Morgan, C., & Fisher, H. (2007). Environmental factors in schizophrenia: Childhood trauma – a critical review. *Schizophrenia Bulletin*, 33(1), 3–10. <http://dx.doi.org/10.1093/schbul/sbl053>.
- Morgan, C., Kirkbride, J., Leff, J., Craig, T., Hutchinson, G., McKenzie, K., & Fearon, P. (2007). Parental separation, loss and psychosis in different ethnic groups: A case-control study. *Psychological Medicine*, 37(04), 495. <http://dx.doi.org/10.1017/S0033291706009330>.
- Morgan, C., Reininghaus, U., Fearon, P., Hutchinson, G., Morgan, K., Dazzan, P., & Craig, T. (2014). Modelling the interplay between childhood and adult adversity in pathways to psychosis: Initial evidence from the AESOP study. *Psychological Medicine*, 44(02), 407–419. <http://dx.doi.org/10.1017/S0033291713000767>.
- Muenzenmaier, K. H., Seixas, A. A., Schneeberger, A. R., Castille, D. M., Battaglia, J., & Link, B. G. (2015). Cumulative effects of stressful childhood experiences on delusions and hallucinations. *Journal of Trauma & Dissociation*, 16(4), 442–462. <http://dx.doi.org/10.1080/15299732.2015.1018475>.
- Paksarian, D., Eaton, W. W., Mortensen, P. B., Merikangas, K. R., & Pedersen, C. B. (2015). A population-based study of the risk of schizophrenia and bipolar disorder associated with parent-child separation during development. *Psychological Medicine*, 45(13), 2825–2837. <http://dx.doi.org/10.1017/S0033291715000781>.
- R Core Team (2015). *R: A language and environment for statistical computing*. Vienna, Austria: Foundation for Statistical Computing [Retrieved from <https://www.R-project.org/>].
- Read, J., & Hammersley, P. (2007). Why, when and how to ask about childhood abuse. *Advances in Psychiatric Treatment*, 13(2), 101–110. <http://dx.doi.org/10.1192/apt.bp.106.002840>.
- Read, J., Perry, B. D., Moskowitz, A., & Connolly, J. (2001). The contribution of early traumatic events to schizophrenia in some patients: A traumagenic neurodevelopmental model. *Psychiatry*, 64(4), 319–345. <http://dx.doi.org/10.1521/psyc.64.4.319.18602>.
- Schore, A. N. (2009). Relational trauma and the developing right brain: An interface of psychoanalytic self psychology and neuroscience. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1159(1), 189–203. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1749-6632.2009.04474.x>.
- Selten, J.-P., van der Ven, E., Rutten, B. P. F., & Cantor-Graae, E. (2013). The social defeat hypothesis of schizophrenia: An update. *Schizophrenia Bulletin*, 39(6), 1180–1186. <http://dx.doi.org/10.1093/schbul/sbt134>.
- Shevlin, M., Houston, J. E., Dorahy, M. J., & Adamson, G. (2007). Cumulative traumas and psychosis: An analysis of the national comorbidity survey and the british psychiatric morbidity survey. *Schizophrenia Bulletin*, 34(1), 193–199. <http://dx.doi.org/10.1093/schbul/sbm069>.
- Siegel, D. J. (2012). *The developing mind: how relationships and the brain interact to shape who we are* (2nd ed.). New York: Guilford Press.
- Spauwen, J., Krabbendam, L., Lieb, R., Wittchen, H.-U., & Os, J. V. (2006). Impact of psychological trauma on the development of psychotic symptoms: Relationship with psychosis proneness. *The British Journal of Psychiatry*, 188(6), 527–533. <http://dx.doi.org/10.1192/bjp.bp.105.011346>.
- Trotta, A., Di Forti, M., Mondelli, V., Dazzan, P., Pariante, C., David, A., & Fisher, H. L. (2013). Prevalence of bullying victimisation amongst first-episode psychosis patients and unaffected controls. *Schizophrenia Research*, 150(1), 169–175. <http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2013.07.001>.
- van Buuren, S., & Groothuis-Oudshoorn, K. (2011). Mice: Multivariate imputation by chained equations in R. *Journal of Statistical Software*, 45(3), <http://dx.doi.org/10.18637/jss.v045.i03>.
- Varese, F., Barkus, E., & Bental, R. P. (2012). Dissociation mediates the relationship between childhood trauma and hallucination-proneness. *Psychological Medicine*, 42(05), 1025–1036. <http://dx.doi.org/10.1017/S0033291711001826>.
- Varese, F., Smeets, F., Drukker, M., Lieveer, R., Lataster, T., Veachbauer, W., & Bental, R. P. (2012). Childhood adversities increase the risk of psychosis: A meta-analysis of patient-control, prospective- and cross-sectional cohort studies. *Schizophrenia Bulletin*, 38(4), 661–671. <http://dx.doi.org/10.1093/schbul/sbs050>.
- Wicks, S., Hjern, A., Gunnell, D., Lewis, G., & Dalman, C. (2005). Social adversity in childhood and the risk of developing psychosis: A national cohort study. *American Journal of Psychiatry*, 162(9), 1652–1657. <http://dx.doi.org/10.1176/appi.ajp.162.9.1652>.



Differential effects of childhood trauma and cannabis use disorders in patients suffering from schizophrenia

G. Baudin ^{a,b,c,d} O. Godin ^{a,r} M. Lajnef ^b B. Aouizerate ^{a,f,g,p} F. Berna ^{a,h} L. Brunel ^{a,b,c,e} D. Capdevielle ^{a,i} I. Chereau ^{a,j} J.M. Dorey ^{a,k} C. Dubertret ^{a,l} J. Dubreucq ^{a,m} C. Faget ^{a,n} G. Fond ^{a,b,c,e} F. Gabayet ^{a,m} H. Laouamri ^a C. Lançon ^{a,n} Y. Le Strat ^{a,l} A.M. Tronche ^{a,j} D. Misdrahi ^{a,g,h,q} R. Rey ^{a,k} C. Passerieux ^{a,o} A. Schandrin ^{a,i} M. Urbach ^{a,o} P. Vidalhet ^h P.M. Llorca ^{a,j} F. Schürhoff ^{a,b,c,e,*} the FondaMental Academic Centers of Expertise for Schizophrenia (FACE-SZ) Collaborators ¹

^a Fondation FondaMental, Créteil F94000, France

^b INSERM U955, Équipe de Psychiatrie Translationnelle, Créteil F94000, France

^c AP-HP, DHU Pe-PSY, Pôle de Psychiatrie des Hôpitaux Universitaires H Mondor, Créteil F94000, France

^d Université François-Rabelais de Tours, PAV EA 2114, Tours F37000, France

^e Université Paris-Est Créteil F94000, France

^f Centre Hospitalier Charles Perrens, F-33076, Bordeaux, France

^g Université de Bordeaux, France

^h Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Université de Strasbourg, INSERM U1114, Fédération de Médecine Translationnelle de Strasbourg, Strasbourg, France

ⁱ Service Universitaire de Psychiatrie Adulte, Hôpital la Colombière, CHRU Montpellier, Université Montpellier 1, Inserm 1061, Montpellier, France

^j CMP B, CHU, EA 7280 Faculté de Médecine, Université d'Auvergne, BP 69, 63003 Clermont-Ferrand Cedex 1, France

^k Université Claude Bernard Lyon 1, Centre Hospitalier Le Vinatier, Pole Est BP 300 39, 95 bd Pinel, 69678 Bron Cedex, France

^l AP-HP, Department of Psychiatry, Louis Mourier Hospital, Colombes, Inserm U894, Université Paris Diderot, Sorbonne Paris Cité, Faculté de Médecine, France

^m Centre Référent de Réhabilitation Psychosociale, CH Alpes Isère, Grenoble, France

ⁿ Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille (AP-HM), Pôle Universitaire de Psychiatrie, Marseille, France

^o Service de Psychiatrie d'Adulte, Centre Hospitalier de Versailles, UFR des Sciences de la Santé Simone Veil, Université Versailles Saint-Quentin en Yvelines, Versailles, France

^p Inserm, Neurocentre Magendie, Physiopathologie de la Plasticité Neuronale, U862, F-33000, Bordeaux, France

^q CNRS UMR 5287-INCIA, France

^r Sorbonne Universités, UPMC Univ Paris 06, INSERM, Institut Pierre Louis d'épidémiologie et de Santé Publique (IPLESP UMRS 1136), F75013 Paris, France

ARTICLE INFO

Article history:

Received 6 November 2015

Received in revised form 20 April 2016

Accepted 25 April 2016

Available online 18 May 2016

Keywords:

Childhood trauma
Cannabis use disorder
Schizophrenia

ABSTRACT

Background: Childhood trauma (CT) and cannabis use are both environmental and modifier risk factors for schizophrenia. However, little is known about how they interact in schizophrenia. We examined the main effect of each of these two environmental factors on the clinical expression of the disease using a large set of variables, and we tested whether and how cannabis and CT interact to influence the course and the presentation of the illness.

Methods: A sample of 366 patients who met the DSM-IV-TR criteria for schizophrenia was recruited through the FACE-SCZ (Fondamental Advanced Centre of Expertise — Schizophrenia) network. Patients completed a large standardized clinical evaluation including Structured Clinical Interview for DSM Disorders-I (SCID-I), Positive and Negative Symptoms Scale (PANSS), Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS), Global Assessment of Functioning (GAF), Short-Quality of Life-18 (S-QoL-18), and Medication Adherence Rating Scale (MARS). We assessed CT with the Childhood Trauma Questionnaire and cannabis status with SCID-I.

* Corresponding author at: Pôle de Psychiatrie et d'Addictologie des Hôpitaux Universitaires Henri Mondor, 40 rue de Mesly, 94 000 Creteil, France.

E-mail address: franck.schurhoff@inserm.fr (F. Schürhoff).

¹ FACE-SCZ Group: F. Berna, O. Blanc, L. Brunel, E. Bulzacka, D. Capdevielle, I. Chereau-Boudet, G. Chesnoy-Servanin, J.M. Danion, T. D'Amato, A. Deloge, C. Delorme, H. Denizot, M. De Pradier, J.M. Dorey, C. Dubertret, J. Dubreucq, C. Faget, C. Fluttaz, G. Fond, S. Fonteneau, F. Gabayet, E. Giraud-Baro, M.C. Hardy-Bayle, D. Lacelle, C. Lançon, H. Laouamri, M. Leboyer, T. Le Gloahec, Y. Le Strat, P.M. Llorca, E. Metairie, D. Misdrahi, I. Offerlin-Meyer, C. Passerieux, P. Peri, S. Pires, C. Portalier, R. Rey, C. Roman, M. Sebillieu, A. Schandrin, F. Schurhoff, A. Tessier, A.M. Tronche, M. Urbach, F. Vaillant, A. Vehier, P. Vidailhet, J. Vilain, E. Vilà, H. Yazbek, A. Zinetti-Bertschy

Results: CT significantly predicted the number of hospitalizations, GAF, and S-QoL-18 scores, as well as the PANSS total, positive, excitement, and emotional distress scores. Cannabis use disorders significantly predicted age of onset, and MARS. There was no significant interaction between CT and cannabis use disorders. However, we found evidence of a correlation between these two risk factors.

Conclusions: CT and cannabis both have differential deleterious effects on clinical and functional outcomes in patients with schizophrenia. Our results highlight the need to systematically assess the presence of these risk factors and adopt suitable therapeutic interventions.

© 2016 Elsevier B.V. All rights reserved.

1. Introduction

Childhood trauma (CT) and cannabis consumption are among the most studied environmental risk factors for schizophrenia and are also considered to be risk-modifying factors. A recent meta-analysis (Varese et al., 2012) found that CT was associated with an increased risk for psychosis (overall OR = 2.78). Moreover, some studies suggest a robust link between CT and the levels of schizophrenic symptoms (Janssen et al., 2004; Morgan and Fisher 2007; Read et al., 2005). Individuals who are victims of CT have higher global symptomatology (Read et al., 2004), positive symptoms (McCabe et al., 2012), particularly auditory-verbal hallucinations (Bentall et al., 2014; Read et al., 2005; Whitfield et al., 2005), and affective symptoms (Matheson et al., 2013; Norman et al., 2012). Some authors even found a dose response relationship between CT and severity of psychotic symptoms (Cohen et al., 2012; Holowka et al., 2003; Lysaker and LaRocco 2008; Shevlin et al., 2007).

Previous studies also reported an association between CT and an earlier age of disease onset (Álvarez et al., 2011), poorer quality of life (Lysaker and LaRocco 2009), impaired general functioning (Amr et al., 2010; Gil et al., 2009; Lysaker and Salyers 2007), a higher risk of attempted suicide (Álvarez et al., 2011; Conus et al., 2010) and an elevated number of hospitalizations (Rosenberg et al., 2007).

Cannabis consumption is also a well-known risk factor for psychosis (Drewe et al., 2004; Matheson et al., 2014; Moore et al., 2007; van Os et al., 2010) and impacts dramatically on the course of schizophrenia (Konings et al., 2008). Schizophrenic subjects who have used cannabis during adolescence tend to have more frequent and longer hospitalizations (Manrique-Garcia et al., 2014; van Dijk et al., 2012). A dose-effect relationship between cannabis consumption and severity of psychotic symptoms has also been reported (Moore et al., 2007). Focusing on specific dimensions of schizophrenia, two meta-analyses found higher levels of positive symptoms in cannabis users (Large et al., 2014; Talamo et al., 2006). Cannabis use is also associated with worse functional outcomes (Schimmelmann et al., 2012), with first episode psychosis patients who decrease or stop their cannabis consumption improving their global functioning (Faber et al., 2012; Stone et al., 2014). In addition, Large et al., (2011) found in their meta-analysis that cannabis-users had an earlier age of onset of psychotic disorder, especially schizophrenia (Large et al., 2011). One study found a linear association between the age of initiation of cannabis use and the age of psychosis onset (Stefanis et al., 2013). The relationship between cannabis consumption and suicidal behavior in patients with psychotic disorders has been systematically reported in most studies. However, the authors suggest that this link is mediated by other risk factors, including CT (Serafini et al., 2012).

The relationships between CT and cannabis consumption have, to date, been insufficiently addressed. Some studies show that children victims of adversities are more likely to use cannabis (Fergusson et al., 2008; Hayatbakhsh et al., 2009; Oshri et al., 2011; Rogosch et al., 2010), suggesting an environment × environment correlation where CT influences the risk to be exposed to cannabis consumption. Other studies found an interaction between CT and cannabis use, where CT makes individuals more sensitive to the psychotomimetic effects of cannabis (Houston et al., 2011, 2007; Morgan et al., 2014; Murphy et al.,

2013; Shevlin et al., 2009). Finally, several studies indicate that CT and cannabis use in adolescence additively increase the risk of psychosis (Harley et al., 2010; Konings et al., 2012; Morgan et al., 2014).

In the present study, in order to disentangle the complex relationship between CT and cannabis use in schizophrenia, we examined: (1) the main effect of each of the two environmental factors on the clinical expression of the disease using a large set of variables; and (2) whether and how cannabis and CT interact to influence the course of the illness.

2. Materials and methods

2.1. Recruitment and population

Patients who met the DSM-IV-TR (APA, 2000) criteria for schizophrenia or schizo-affective disorder were recruited through the FACE-SCZ (Fondamental Advanced Centre of Expertise – Schizophrenia) network. FACE SCZ is a French national multicenter network of ten schizophrenia expert centers of the FondaMental foundation (Schürhoff et al., 2015), which assesses patients referred by their general practitioner or psychiatrist and then provide a detailed evaluation report along with suggestions for therapeutic interventions. A web application, e-schizo© is used to record data in a common computerized medical file. Anonymized data was entered into a shared national database for use in multi-center audit and research. The assessment protocol was approved by the ethical review board (CPP-Ile de France IX, January 18th, 2010). The ethical board requested that each patient received an information letter. In this case, seeking permission from patients was a prerequisite to any analysis of the clinical data. Access to the system was carefully regulated and approval was obtained from the committee in charge of the safety of computerized databases (CNIL) (DR-2011-069).

2.2. Data collection

A large standardized clinical evaluation with structured clinical interview providing DSM-IV-TR diagnoses was used to determine diagnosis of schizophrenia or schizo-affective disorder as well as comorbid psychiatric conditions, especially alcohol and cannabis addictions. Socio-demographic factors (age, educational level, marital status), age of onset of schizophrenia or schizo-affective disorder, age at first hospitalization, number and total duration of hospitalizations were collected with the Structured Clinical Interview for DSM Disorders-I (SCID-I). Current psychotic symptoms were assessed with the Positive and Negative Symptoms Scale (PANSS); suicide risk with the Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS); global functioning with the Global Assessment of Functioning Scale (GAF); adherence to treatment with the Medication Adherence Rating Scale (MARS); and quality of life with a shortened quality of life questionnaire (S-QoL-18). These latter three variables are thereafter named psychosocial variables.

All these variables have been previously described elsewhere (Schürhoff et al., 2015).

2.3. Environmental factors

We assessed CT with the French version of the Childhood Trauma Questionnaire (CTQ), a 25 item questionnaire. All items are answered on a five point Likert scale (1: Never to 5: Very often). CTQ provides six different scores: CTQ total score, and five sub-scores: physical abuse, emotional abuse, sexual abuse, physical neglect, and emotional neglect. The CTQ total score is the sum of all items. Cut-off scores allow for determining the presence of abuse/neglect (Paquette et al., 2004).

Lifetime cannabis use disorder (abuse and dependence) was assessed with the SCID-I. We also collected information about age of onset and the total duration of any cannabis use disorder.

2.4. Statistical analyses

Data were analyzed with SAS (version 9.4) and R (version 3.1.3). We ran three-step multiple regression analyses to test the potential main effects and interactions between both risk factors and the course of illness, including clinical, social, and functioning variables. In the first model (unadjusted model), we tested the main effects of both CT and cannabis use disorders (dichotomized: present/absent) on each dependent variables, one-by-one. In the second model (adjusted model), we added potential confounding factors to the first regression equation. Confounding variables were gender and age for all dependent variables, except for “age of onset” and “age at first hospitalization”, which were just adjusted for gender. The effect of a potential interaction between CT and cannabis use disorders was tested by adding an interaction term (*i.e.* CT $\times$ cannabis) to the adjusted model, for each of the dependent variables, one-by-one.

Finally, the existence of a correlation between CT and cannabis use disorders was examined using two methods: a Spearman's correlation test and a chi-square test to compare the proportion of subjects with a history of CT, among subjects with and without cannabis use disorder. Given the number of analyses, a lower *p*-value of *p* < 0.01 was used to determine significance.

3. Results

The sample was composed of 366 subjects (274 males; 74.86%) aged from 15 to 84 (*M* = 32.00; *SD* = 10.12). Among these subjects, 295 (80.60%) met the DSM-IV-TR criteria for schizophrenia, and 71 (19.40%) for schizoaffective disorder. Detailed socio-demographic and clinical information are provided in Table 1.

3.1. Main effects

3.1.1. Childhood adversities

CTQ total scores ranged from 25 to 77. The mean total score was 41.55 (*SD* = 10.91). Mean sub-scores and standard deviations are displayed in Table 1. Using Paquette et al.'s cut-off (Paquette et al., 2004), we found that 30.49% of the patients reported at least one significant trauma, and 13.77% two or more. 33.78% of women and 33.00% of men reported at least one trauma. These rates were not significantly different ($\chi^2 = 0.57$; *p* = 0.449).

In unadjusted models, CT significantly predicted the number of hospitalizations, PANSS total, positive, excitement, emotional distress scores, GAF score, and S-QoL-18 score. All these associations remained significant after adjustment for age and gender. Detailed regression coefficients (β) are provided in Table 2.

3.1.2. Cannabis use disorders

In our sample, 99 (27.05%) patients had a lifetime diagnosis of cannabis use disorder. Cannabis use disorders significantly predicted age of onset, age at first hospitalization, and MARS score. All these associations but one remained significant after adjustment (see Table 2).

3.2. Childhood adversities-cannabis use disorder relationships

No significant interaction between CT and cannabis use disorders was observed for our variables of interest. CT and cannabis use disorders were correlated after adjustment for age and gender ($\rho = 0.165$; *p* = 0.004). However, the proportion of patients with a history of trauma among subjects with and without cannabis use disorders did not significantly differ ($\chi^2 = 1.19$; *p* = 0.278).

4. Discussion

The main results of this study show CT to be associated with more hospitalizations, a greater severity in clinical manifestations of psychosis, except for negative symptoms, and poorer levels of functioning and quality of life. Cannabis use is associated with an earlier age of onset and a lower adherence to treatment.

Among our sample, 30.49% of patients suffered at least one type of trauma during their childhood or adolescence. Previous studies report prevalence rates ranging from 47.5% to 82.0% (Álvarez et al., 2011; Larsson et al., 2013; Read et al., 2005). These studies used less stringent cut-offs than that used in the current investigation. However, our results further confirm the high prevalence rates of CT in schizophrenia subjects.

The higher number of hospitalizations in patients who experienced CT is concordant with previous studies indicating that CT increases the risk of relapse or the number of lifetime hospitalizations (Carr et al., 2013; Rosenberg et al., 2007). CT is also associated with higher emotional distress as well as PANSS total, positive and excitement scores. This is congruent with previous studies, and provides evidence that CT is a risk factor for a more severe presentation of schizophrenia, especially for positive symptoms. The PANSS Emotional distress factor, composed of depression and anxiety-related items, is also associated with CT. Some studies showed that subjects with a CT history report higher levels of

Table 1
Socio-demographic and clinical description of the sample.

Variables	Mean (SD)/n (%)
Demographic characteristics	
Age	32.00 (10.12)
Gender (males)	274 (74.86%)
Clinical characteristics	
Diagnosis	
Schizophrenia	295 (80.60%)
Schizoaffective disorder	71 (19.40%)
Course of disease	
Age of onset	21.57 (6.46)
Age at first hospitalization	23.65 (7.58)
Number of hospitalizations	3.72 (4.17)
Total duration of hospitalizations (months)	7.00 (8.7)
Symptomatology	
PANSS total	71.26 (19.16)
PANSS positive	16.26 (6.65)
PANSS negative	22.42 (8.33)
PANSS disorganized	24.66 (8.28)
PANSS excitement	14.88 (4.87)
PANSS emotional distress	18.09 (6.08)
Number of suicide attempts per year of illness	0.53 (1.54)
Psychosocial characteristics	
GAF	48.79 (12.57)
MARS	6.56 (2.25)
S-QoL-18	52.91 (18.84)
Childhood adversities	
CTQ – total score	41.55 (10.91)
CTQ – physical abuse	6.58 (2.65)
CTQ – emotional abuse	9.41 (4.34)
CTQ – sexual abuse	5.88 (2.29)
CTQ – physical neglect	7.78 (2.72)
CTQ – emotional neglect	11.88 (4.14)
Cannabis status	
No cannabis use disorder	267 (72.95%)
Cannabis use disorder	99 (27.05%)

anxiety and depressive symptoms (Lysaker and Salyers, 2007; Sitko et al., 2014). A possible pathway is that the presence and severity of these symptoms are influenced by the thoughts and beliefs that have contents linked to adverse childhood experiences (Luby et al., 2014). Moreover, the majority of items of the Excitement factor are related to interpersonal discomfort, difficulty in managing emotions, and hostility. A common denominator of these items could be attachment insecurity, which has been frequently observed in patients with history of CT and has been proposed as a mediator between traumatic experiences and psychotic disorders (Liotti and Gumley, 2008).

We did not observe any association between CT and negative symptoms, even although it has been proposed that CT exposure can lead to neural and synaptic pruning, thereby leading to a propensity to negative symptoms (Limosin 2014). There are several possible explanations for this: the clinical heterogeneity of the samples in the literature, such as the variable proportion of first episode and chronic schizophrenia patients included, which can impact on the expression of negative symptoms (Wang et al., 2013); the selection criteria of our sample is based on a patient proactive process, which can lead to the selection of patients with a lower level of negative symptoms. Contrary to previous finding, our results did not highlight any association between early traumatic experiences or cannabis use disorder and suicidal behavior. As to cannabis effects on suicidal behavior, previous data has provided mixed results, leading to cannabis effects being proposed to be mediated by other risk factors (Serafini et al., 2012). The lack of association between CTQ score and number of suicide attempts per year of illness is more surprising. While we were interested in the clinical evolution of the illness, as a part of the patients' wider life experiences, previous studies focused on lifetime suicide attempts (Álvarez et al., 2011; Conus et al., 2010). The discrepancy between CTQ score and suicide could indicate a shift in suicidal behavior after illness onset. Future longitudinal studies should better clarify this.

In accordance with the literature (Lysaker and LaRocco, 2009), patients with history of CT had worse social functioning, and quality of life than patients without such a history. Some authors suggest that quality of life correlates with the severity of psychiatric symptoms (Barnes et al., 2012). As our results suggest that CT increases the severity of psychotic symptoms, it is possible that the relationship between CT and quality of life is mediated by the severity of psychotic symptoms.

To date, there are no clear identified pathways from CT to schizophrenia. Cognitive models have been proposed to explain the

vulnerability to psychosis, suggesting that this is mediated by negative beliefs and cognitive biases that lead to the misinterpretation of everyday events, which have been associated with psychotic experiences (Bentall et al., 2001; Freeman et al., 2002). A neurodevelopmental model has also been proposed involving an over-reactivity and dysregulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, which may account for the dopaminergic abnormalities considered central to biological accounts of psychosis (Read et al., 2001). Finally, neglect and abuse over the course of childhood disrupts brain development, with possible impacts on attachment bonding, that is involved in emotion regulation, as well as in the building of representations of self and others (Bowlby, 1973; Schore, 2001). Under circumstances of high and/or repeated stress, early traumatic experiences may potentiate and/or drive psychosis vulnerability (Gumley et al., 2014; Read and Gumley, 2008). Generally, such an array of different mechanisms should not be seen as exclusive, given these likely interactions.

We found that cannabis use disorder is associated with an earlier age of schizophrenia onset. This result is supported by several meta-analyses (Large et al., 2011; Myles et al., 2012). The most common explanation is that cannabis use may unravel a pre-existing liability, genetic and/or psychological, to schizophrenia.

Unlike other studies, we did not find any significant association between positive symptoms and cannabis use disorder. In their meta-analysis, Large et al. (2014) indicated that although early studies on the positive association of cannabis use and positive symptoms were quite unanimous, most recently collected data suggests mixed results, which the authors suggest to be at least partly due to methodological heterogeneity between studies. In the present study, DIGS assessed lifetime cannabis use disorders, while PANSS assessed current symptomatology, which may explain the difference between the results presented here and other literature data. Another explanation may be that most research on the cannabis-psychosis relationship have not taken into account the effect of CT, which may be of particular relevance regarding the impact of cannabis use on positive symptoms. Also among participants who had a lifetime cannabis use disorder diagnosis, only 73 (73.74%) were current users, which is important to take into account, given that current, rather than lifetime, cannabis use is differentially relevant to symptomatology (Yucel et al., 2012).

We found a negative association between lifetime cannabis use disorders and treatment adherence, which are both considered as risk factors for relapse in schizophrenia (Barbeito et al., 2013; Coldham et al.,

Table 2
Regression coefficients (β) of CT and cannabis predicting course of disease, clinical, and psychosocial outcomes.

Variables	Unadjusted models		Adjusted models		Interaction models
	CTQ score (β)	Cannabis use disorders (β)	CTQ score (β)	Cannabis use disorders (β)	CTQ score $\times$ cannabis use disorders (β)
Course of disease					
Age of onset	−0.000	−2.684**	−0.001	−2.573**	0.038
Age at first hospitalization	0.001	−2.810**	−0.000	−2.734*	−0.052
Number of hospitalizations	0.070**	−0.079	0.058**	0.553	0.045
Total duration of hospitalizations	0.090	−0.195	0.072	0.926	0.227*
Clinical characteristics					
PANSS total	0.312**	0.846	0.339**	−0.480	0.170
PANSS positive	0.093**	1.655	0.094**	1.526	0.023
PANSS negative	0.057	−0.789	0.073	−1.404	0.087
PANSS disorganized	0.090*	0.314	0.102*	−0.428	0.024
PANSS excitement	0.081**	1.249*	0.086**	0.897	0.013
PANSS emotional distress	0.128***	−0.168	0.131***	−0.254	0.089
Number of suicide attempts per year of illness	0.001	0.031	0.001	0.004	0.001
Psychosocial characteristics					
GAF	−0.248***	1.768	−0.260***	2.762	−0.078
MARS	−0.020	−1.014***	−0.022	−0.926**	0.027
S-QoL-18	−0.515***	0.645	−0.512***	0.649	−0.145

* $p < 0.05$.

** $p < 0.01$.

*** $p < 0.001$.

2002). The nature of the relationship between cannabis consumption and treatment adherence is unclear. Although other factors are identified, some authors proposed that cannabis use disorders is, at least in part responsible for a lower adherence to treatment (Miller et al., 2009), which the results presented here support.

Unlike, previous studies on the CT and cannabis use interaction (Houston et al., 2007; Konings et al., 2012; Murphy et al., 2013; Shevlin et al., 2009), we did not find any interaction between CT and cannabis use disorders for the course, severity, or psychosocial repercussions of the disorder. One possible reason for this is that earlier studies were primarily interested in measuring the risk of developing schizophrenia, whereas the study here focuses on their interaction on the phenotypic expression of the disease. In the current study several symptom dimensions have been analyzed, in order to provide a finer description of the relationship between CT and cannabis use disorders with the course of the illness, including the clinical, and psycho-social dimensions of schizophrenia. Furthermore, the current study also considered CT as a quantitative variable, which has not been done in previous cited studies.

Finally, we observe a significant correlation between CT and cannabis use disorders. In a longitudinal study, Fergusson et al. (2008) found that CT predicts cannabis use disorders at the age 16–25. The mechanisms by which the exposure to early trauma may increase the risk for later cannabis use disorders needs to be further explored, with previous authors proposing that cannabis consumption could be a strategy to reduce the deleterious effects of CT such as dysphoria or negative affect (Kolliakou et al., 2011, 2015).

4.1. Limits

We defined “cannabis users” based on their past or current history of abuse or dependence to cannabis and not their consumption. The rationale for our decision was driven by the retrospective design of the study. Indeed, retrospective self-report of cannabis use (e.g. by reporting daily dose) can be significantly modulated by recall and declaration biases. To improve data accuracy, we used a structured assessment tool that has a very good reliability to assess cannabis use disorders. In this respect, our definition of “cannabis users” did not prevent us from considering patients without cannabis use disorder, but only with cannabis consumption, as non-“cannabis users”. Another limitation is the lack of data on current cannabis consumption, which could also be viewed as a limitation even if it has been suggested that there was no evidence of a specific association between current cannabis use and positive or negative symptoms (Barrowclough et al., 2015). This information would have helped this study to assess more precisely the effects of cannabis use on the course, intensity, and social repercussions of schizophrenia (Large et al., 2014). Due to the cross-sectional study design, firm conclusions cannot be drawn on the hypothetical causal links between cannabis use, CT and clinical variables. We also lacked precise information about the life periods when patients were exposed to CT, such as the age of onset and termination, as well as the age of onset of cannabis use disorders. Although in the vast majority of cases, CT precedes cannabis use disorders, the temporal association of CT and cannabis use requires investigation.

Even if the clinical characteristics of the sample and the prevalence rates of CT and cannabis use disorder are very similar to those found in the literature, it cannot be excluded that the sample here is not representative of the whole population of schizophrenic subjects. In addition, the design of the study envisioned CT and cannabis use disorder as modifier factors, and not as risk factors for schizophrenia. Therefore, we could not estimate the risk of having psychotic disorder associated to CT and cannabis use disorder, neither in one-by-one analysis nor in their interaction. Finally, the aim of our study was limited to clinical and psychosocial outcomes. It would have been interesting to have looked at the effects of CT and cannabis on neurocognition, self-stigma, or on prospective outcome in psychosocial treatments.

4.2. Perspectives

Our study underlines the impact of CT and cannabis use disorders, on the clinical presentation, course and social repercussions of schizophrenia. Our results also revealed the presence of a correlation between these two risk factors.

A critical challenge is to find a consensual definition of CT. In most studies, CT are restricted to physical and sexual abuse, with little attention given to emotional trauma, which is frequent in, and deleterious to, schizophrenia (Ackner et al., 2013; Varese et al., 2012). Further studies need to clarify the most appropriate definition of “cannabis users” in relation to schizophrenia, including the role of such factors as current status, lifetime status, duration and total quantity. Finally, future research would gain from using a large set of genetic and/or environmental risk factors, and their interaction.

Our results emphasize the need for clinicians to systematically inquire about the traumatic history of patients with psychotic disorders, and consider trauma-focused therapy for schizophrenic (Callcott et al., 2004), as well as for people at-risk.

Conflict of interest

All authors declare that they have no conflicts of interest.

Role of contributors

Grégoire Baudin, Pierre-Michel Llorca, and Franck Schürhoff wrote the manuscript.

Ophelia Godin and Mohamed Lajnef have done statistical analyses.

All the other authors have been involved in the recruitment and the evaluation of the subjects.

Role of funding source

None.

Acknowledgements

This work was supported by the FondaMental Foundation, INSERM and by the Investissements d'Avenir programs managed by the ANR under references ANR-11-IDEX-0004 and ANR-10-COHO-10-01. Grégoire Baudin has received a grant from the FondaMental Foundation.

References

- Ackner, S., Skeate, A., Patterson, P., Neal, A., 2013. Emotional abuse and psychosis: a recent review of the literature. *J. Aggress. Maltreat. Trauma* 22, 1032–1049. <http://dx.doi.org/10.1080/10926771.2013.837132>.
- Álvarez, M.-J., Roura, P., Osés, A., Foguet, Q., Solà, J., Arrufat, F.-X., 2011. Prevalence and clinical impact of childhood trauma in patients with severe mental disorders. *J. Nerv. Ment. Dis.* 199, 156–161. <http://dx.doi.org/10.1097/NMD.0b013e31820c751c>.
- Amr, M., El-Wasify, M., Amin, T., Roy, A., 2010. Childhood trauma in Egyptian patients with schizophrenia: a cry over Nile. *Schizophr. Res.* 124, 242–243. <http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2010.08.042>.
- Barbeito, S., Vega, P., Ruiz de Azúa, S., Saenz, M., Martinez-Cengotitabengoa, M., González-Ortega, I., Bermudez, C., Hernanz, M., de Corres, B.F., González-Pinto, A., 2013. Cannabis use and involuntary admission may mediate long-term adherence in first-episode psychosis patients: a prospective longitudinal study. *BMC Psychiatry* 13, 326. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-244X-13-326>.
- Barnes, A.L., Murphy, M.E., Fowler, C.A., Rempfer, M.V., 2012. Health-related quality of life and overall life satisfaction in people with serious mental illness. *Schizophr. Res.* 124, 1–6. <http://dx.doi.org/10.1155/2012/245103>.
- Barrowclough, C., Gregg, L., Lobban, F., Bucci, S., Emsley, R., 2015. The impact of cannabis use on clinical outcomes in recent onset psychosis. *Schizophr. Bull.* 41, 382–390. <http://dx.doi.org/10.1093/schbul/sbu095>.
- Bentall, R.P., Corcoran, R., Howard, R., Blackwood, N., Kinderman, P., 2001. Persecutory delusions: a review and theoretical integration. *Clin. Psychol. Rev.* 21, 1143–1192.
- Bentall, R.P., de Sousa, P., Varese, F., Wickham, S., Sitko, K., Haarmans, M., Addington, J., 2014. From adversity to psychosis: pathways and mechanisms from specific adversities to specific symptoms. *Soc. Psychiatry Psychiatr. Epidemiol.* 49, 1011–1022. <http://dx.doi.org/10.1007/s00127-014-0914-0>.
- Bowlby, J., 1973. *Separation: Anxiety and Anger*. Basic Books, New York.
- Callcott, P., Standart, S., Turkington, D., 2004. Trauma within psychosis: using a CBT model for PTSD in psychosis. *Behav. Cogn. Psychother.* 32, 239–244. <http://dx.doi.org/10.1017/S1352465804001249>.
- Carr, C.P., Martins, C.M.S., Stingel, A.M., Lemgruber, V.B., Jurueña, M.F., 2013. The role of early life stress in adult psychiatric disorders: a systematic review according to

- childhood trauma subtypes. *J. Nerv. Ment. Dis.* 201, 1007–1020. <http://dx.doi.org/10.1097/NMD.0000000000000049>.
- Cohen, C.I., Palekar, N., Barker, J., Ramirez, P.M., 2012. The relationship between trauma and clinical outcome variables among older adults with schizophrenia spectrum disorders. *Am. J. Geriatr. Psychiatry Off. J. Am. Assoc. Geriatr. Psychiatry* 20, 408–415. <http://dx.doi.org/10.1097/JGP.0b013e318211817e>.
- Coldham, E.L., Addington, J., Addington, D., 2002. Medication adherence of individuals with a first episode of psychosis. *Acta Psychiatr. Scand.* 106, 286–290.
- Conus, P., Cotton, S., Schimmelmann, B.G., McGorry, P.D., Lambert, M., 2010. Pretreatment and outcome correlates of sexual and physical trauma in an epidemiological cohort of first-episode psychosis patients. *Schizophr. Bull.* 36, 1105–1114. <http://dx.doi.org/10.1093/schbul/sbp009>.
- Drewe, M., Drewe, J., Riecher-Rossler, A., 2004. Cannabis and risk of psychosis. *Swiss Med. Wkly.* 134, 659–663.
- Faber, G., Smid, H.G.O.M., Van Gool, A.R., Wunderink, L., van den Bosch, R.J., Wiersma, D., 2012. Continued cannabis use and outcome in first-episode psychosis: data from a randomized, open-label, controlled trial. *J. Clin. Psychiatry* 73, 632–638. <http://dx.doi.org/10.4088/JCP.11m07069>.
- Fergusson, D.M., Boden, J.M., Horwood, L.J., 2008. The developmental antecedents of illicit drug use: evidence from a 25-year longitudinal study. *Drug Alcohol Depend.* 96, 165–177. <http://dx.doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2008.03.003>.
- Freeman, D., Garety, P.A., Kuipers, E., Fowler, D., Bebbington, P.E., 2002. A cognitive model of persecutory delusions. *Br. J. Clin. Psychol.* 41, 331–347.
- Gil, A., Gama, C.S., de Jesus, D.R., Lobato, M.I., Zimmer, M., Belmonte-de-Abreu, P., 2009. The association of child abuse and neglect with adult disability in schizophrenia and the prominent role of physical neglect. *Child Abuse Negl.* 33, 618–624. <http://dx.doi.org/10.1016/j.chiabu.2009.02.006>.
- Gumley, A.I., Taylor, H.E.F., Schwannauer, M., MacBeth, A., 2014. A systematic review of attachment and psychosis: measurement, construct validity and outcomes. *Acta Psychiatr. Scand.* 129, 257–274. <http://dx.doi.org/10.1111/acps.12172>.
- Harley, M., Kelleher, I., Clarke, M., Lynch, F., Arseneault, L., Connor, D., Fitzpatrick, C., Cannon, M., 2010. Cannabis use and childhood trauma interact additively to increase the risk of psychotic symptoms in adolescence. *Psychol. Med.* 40, 1627–1634. <http://dx.doi.org/10.1017/S0033291709991966>.
- Hayatbakhsh, M.R., Najman, J.M., Jamrozik, K., Mamun, A.A., O'Callaghan, M.J., Williams, G.M., 2009. Childhood sexual abuse and cannabis use in early adulthood: findings from an Australian birth cohort study. *Arch. Sex. Behav.* 38, 135–142. <http://dx.doi.org/10.1007/s10508-007-9172-5>.
- Holowka, D.W., King, S., Saheb, D., Pukall, M., Brunet, A., 2003. Childhood abuse and dissociative symptoms in adult schizophrenia. *Schizophr. Res.* 60, 87–90.
- Houston, J.E., Murphy, J., Adamson, G., Stringer, M., Shevlin, M., 2007. Childhood sexual abuse, early cannabis use, and psychosis: testing an interaction model based on the National Comorbidity Survey. *Schizophr. Bull.* 34, 580–585. <http://dx.doi.org/10.1093/schbul/sbm127>.
- Houston, J.E., Murphy, J., Shevlin, M., Adamson, G., 2011. Cannabis use and psychosis: revisiting the role of childhood trauma. *Psychol. Med.* 41, 2339–2348. <http://dx.doi.org/10.1017/S0033291711000559>.
- Janssen, I., Krabbendam, L., Bak, M., Hanssen, M., Vollebbergh, W., de Graaf, R., van Os, J., 2004. Childhood abuse as a risk factor for psychotic experiences. *Acta Psychiatr. Scand.* 109, 38–45.
- Kolliakou, A., Joseph, C., Ismail, K., Atakan, Z., Murray, R.M., 2011. Why do patients with psychosis use cannabis and are they ready to change their use? *Int. J. Dev. Neurosci.* 29, 335–346. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jiddevneu.2010.11.006>.
- Kolliakou, A., Castle, D., Sallis, H., Joseph, C., O'Connor, J., Wiffen, B., Gayer-Anderson, C., McQueen, G., Taylor, H., Bonaccorso, S., Gaughran, F., Smith, S., Greenwood, K., Murray, R.M., Di Forti, M., Atakan, Z., Ismail, K., 2015. Reasons for cannabis use in first-episode psychosis: does strength of endorsement change over 12 months? *Eur. Psychiatry* 30, 152–159. <http://dx.doi.org/10.1016/j.eurpsy.2014.10.007>.
- Konings, M., Henquet, C., Maharajh, H.D., Hutchinson, G., Van Os, J., 2008. Early exposure to cannabis and risk for psychosis in young adolescents in Trinidad. *Acta Psychiatr. Scand.* 118, 209–213. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0447.2008.01202.x>.
- Konings, M., Stefanis, N., Kuepper, R., de Graaf, R., ten Have, M., van Os, J., Bakoula, C., Henquet, C., 2012. Replication in two independent population-based samples that childhood maltreatment and cannabis use synergistically impact on psychosis risk. *Psychol. Med.* 42, 149–159. <http://dx.doi.org/10.1017/S0033291711000973>.
- Large, M., Sharma, S., Compton, M.T., Slade, T., Nielsen, O., 2011. Cannabis use and earlier onset of psychosis: a systematic meta-analysis. *Arch. Gen. Psychiatry* 68, 555–561. <http://dx.doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2011.5>.
- Large, M., Mullin, K., Gupta, P., Harris, A., Nielsen, O., 2014. Systematic meta-analysis of outcomes associated with psychosis and co-morbid substance use. *Aust. N. Z. J. Psychiatry* 48, 418–432. <http://dx.doi.org/10.1177/0004867414525838>.
- Larsson, S., Andreassen, O.A., Aas, M., Røssberg, J.I., Mork, E., Steen, N.E., Barrett, E.A., Lagerberg, T.V., Peleikis, D., Agartz, I., Melle, I., Lorentzen, S., 2013. High prevalence of childhood trauma in patients with schizophrenia spectrum and affective disorder. *Compr. Psychiatry* 54, 123–127. <http://dx.doi.org/10.1016/j.comppsy.2012.06.009>.
- Limosin, F., 2014. Neurodevelopmental and environmental hypotheses of negative symptoms of schizophrenia. *BMC Psychiatry* 14, 88.
- Liotti, G., Gumley, A., 2008. An attachment perspective on schizophrenia: the role of disorganized attachment, dissociation and mentalization. In: Moskowitz, A., Schfer, I., Dorahy, M.J. (Eds.), *Psychosis, Trauma and Dissociation*. John Wiley & Sons, Ltd, Chichester, UK, pp. 117–133.
- Luby, J.L., Gaffrey, M.S., Tillman, R., April, L.M., Belden, A.C., 2014. Trajectories of preschool disorders to full DSM depression at school age and early adolescence: continuity of preschool depression. *Am. J. Psychiatry* 171, 768–776. <http://dx.doi.org/10.1176/appi.ajp.2014.13091198>.
- Lysaker, P.H., LaRocco, V., 2008. The prevalence and correlates of trauma-related symptoms in schizophrenia spectrum disorder. *Compr. Psychiatry* 49, 330–334. <http://dx.doi.org/10.1016/j.comppsy.2007.12.003>.
- Lysaker, P.H., LaRocco, V.A.P., 2009. Health-related quality of life and trauma history in adults with schizophrenia spectrum disorders. *J. Nerv. Ment. Dis.* 197, 311–315. <http://dx.doi.org/10.1097/NMD.0b013e3181a2070e>.
- Lysaker, P.H., Salyers, M.P., 2007. Anxiety symptoms in schizophrenia spectrum disorders: associations with social function, positive and negative symptoms, hope and trauma history. *Acta Psychiatr. Scand.* 116, 290–298. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0447.2007.01067.x>.
- Manrique-Garcia, E., Zammit, S., Dalman, C., Hemmingsson, T., Andreasson, S., Allebeck, P., 2014. Prognosis of schizophrenia in persons with and without a history of cannabis use. *Psychol. Med.* 44, 2513–2521. <http://dx.doi.org/10.1017/S0033291714000191>.
- Matheson, S.L., Shepherd, A.M., Pinchbeck, R.M., Laurens, K.R., Carr, V.J., 2013. Childhood adversity in schizophrenia: a systematic meta-analysis. *Psychol. Med.* 43, 225–238. <http://dx.doi.org/10.1017/S0033291712000785>.
- Matheson, S.L., Shepherd, A.M., Carr, V.J., 2014. How much do we know about schizophrenia and how well do we know it? Evidence from the Schizophrenia Library. *Psychol. Med.* 44, 3387–3405. <http://dx.doi.org/10.1017/S0033291714000166>.
- McCabe, K.L., Maloney, E.A., Stain, H.J., Loughland, C.M., Carr, V.J., 2012. Relationship between childhood adversity and clinical and cognitive features in schizophrenia. *J. Psychiatry. Res.* 46, 600–607. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpsychires.2012.01.023>.
- Miller, R., Ream, G., McCormack, J., Gunduz-Bruce, H., Sevy, S., Robinson, D., 2009. A prospective study of cannabis use as a risk factor for non-adherence and treatment drop-out in first-episode schizophrenia. *Schizophr. Res.* 113, 138–144. <http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2009.04.018>.
- Moore, T.H., Zammit, S., Lingford-Hughes, A., Barnes, T.R., Jones, P.B., Burke, M., Lewis, G., 2007. Cannabis use and risk of psychotic or affective mental health outcomes: a systematic review. *Lancet* 370.
- Morgan, C., Fisher, H., 2007. Environment and schizophrenia: environmental factors in schizophrenia: childhood trauma—a critical review. *Schizophr. Bull.* 33, 3–10. <http://dx.doi.org/10.1093/schbul/sbl053>.
- Morgan, C., Reininghaus, U., Reichenberg, A., Frissa, S., SELCoH study team, Hotopf, M., Hatch, S.L., 2014. Adversity, cannabis use and psychotic experiences: evidence of cumulative and synergistic effects. *Br. J. Psychiatry* <http://dx.doi.org/10.1192/bjp.bp.113.134452>.
- Murphy, J., Houston, J.E., Shevlin, M., Adamson, G., 2013. Childhood sexual trauma, cannabis use and psychosis: statistically controlling for pre-trauma psychosis and psychopathology. *Soc. Psychiatry Psychiatr. Epidemiol.* 48, 853–861. <http://dx.doi.org/10.1007/s00127-012-0592-8>.
- Myles, N., Newall, H., Nielsen, O., Large, M., 2012. The association between cannabis use and earlier age at onset of schizophrenia and other psychoses: meta-analysis of possible confounding factors. *Curr. Pharm. Des.* 18, 5055–5069.
- Norman, R.E., Byambaa, M., De, R., Butchart, A., Scott, J., Vos, T., 2012. The long-term health consequences of child physical abuse, emotional abuse, and neglect: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med.* 9, e1001349. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.1001349>.
- Oshri, A., Rogosch, F.A., Burnette, M.L., Cicchetti, D., 2011. Developmental pathways to adolescent cannabis abuse and dependence: child maltreatment, emerging personality, and internalizing versus externalizing psychopathology. *Psychol. Addict. Behav.* 25, 634–644. <http://dx.doi.org/10.1037/a0023151>.
- Paquette, D., Laporte, L., Bigras, M., Zoccolillo, M., 2004. Validation de la version française du CTQ et prévalence de l'histoire de maltraitance. *Santé Ment. Au Qué.* 29, 201–220. <http://dx.doi.org/10.7202/008831ar>.
- Read, J., Gumley, A., 2008. Can attachment theory help explain the relationship between childhood adversity and psychosis? *Attach. New Dir. Psychother. Relational Psychoanal.* 2, 1–35.
- Read, J., Perry, B.D., Moskowitz, A., Connolly, J., 2001. The contribution of early traumatic events to schizophrenia in some patients: a traumagenic neurodevelopmental model. *Psychiatry* 64, 319–345.
- Read, J., Goodman, L., Morrison, A.P., Ross, C.A., Aderhold, V., 2004. Childhood Trauma, Loss and Stress, in: *Models of Madness: Psychological, Social and Biological Approaches to Schizophrenia*. Brunner-Routledge, Hove, East Sussex, pp. 223–252.
- Read, J., van Os, J., Morrison, A.P., Ross, C.A., 2005. Childhood trauma, psychosis and schizophrenia: a literature review with theoretical and clinical implications. *Acta Psychiatr. Scand.* 112, 330–350. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0447.2005.00634.x>.
- Rogosch, F.A., Oshri, A., Cicchetti, D., 2010. From child maltreatment to adolescent cannabis abuse and dependence: a developmental cascade model. *Dev. Psychopathol.* 22, 883–897. <http://dx.doi.org/10.1017/S0954579410000520>.
- Rosenberg, S., Lu, W., Mueser, K., Jankowski, M.K., Cournos, F., 2007. Correlates of adverse childhood events among adults with schizophrenia spectrum disorders. *Psychiatr. Serv.* 58, 245–253.
- Schimmelmann, B.G., Conus, P., Cotton, S., Kupferschmid, S., McGorry, P.D., Lambert, M., 2012. Prevalence and impact of cannabis use disorders in adolescents with early onset first episode psychosis. *Eur. Psychiatry* 27, 463–469. <http://dx.doi.org/10.1016/j.eurpsy.2011.03.001>.
- Schore, A.N., 2001. The effects of early relational trauma on right brain development, affect regulation, and infant mental health. *Infant Ment. Health J.* 22, 201–269.
- Schürhoff, F., Fond, G., Berna, F., Bulzacka, E., Vilain, J., Capdevielle, D., Misdrahi, D., Leboyer, M., Llorca, P.-M., FondaMental Academic Centers of Expertise for Schizophrenia (FACE-SZ) Collaborators, 2015. A national network of schizophrenia expert centres: an innovative tool to bridge the research-practice gap. *Eur. Psychiatry*.
- Serafini, G., Pompili, M., Innamorati, M., Rihmer, Z., Sher, L., Girardi, P., 2012. Can cannabis increase the suicide risk in psychosis? A critical review. *Curr. Pharm. Des.* 18, 5165–5187. <http://dx.doi.org/10.2174/138161212802884663>.

- Shevlin, M., Houston, J.E., Dorahy, M.J., Adamson, G., 2007. Cumulative traumas and psychosis: an analysis of the National Comorbidity Survey and the British Psychiatric Morbidity survey. *Schizophr. Bull.* 34, 193–199. <http://dx.doi.org/10.1093/schbul/sbm069>.
- Shevlin, M., Murphy, J., Houston, J.E., Adamson, G., 2009. Childhood sexual abuse, early cannabis use, and psychosis: testing the effects of different temporal orderings based on the National Comorbidity Survey. *Psychosis* 1, 19–28. <http://dx.doi.org/10.1080/17522430802546640>.
- Sitko, K., Bentall, R.P., Shevlin, M., O'Sullivan, N., Sellwood, W., 2014. Associations between specific psychotic symptoms and specific childhood adversities are mediated by attachment styles: an analysis of the National Comorbidity Survey. *Psychiatry Res.* 217, 202–209. <http://dx.doi.org/10.1016/j.psychres.2014.03.019>.
- Stefanis, N.C., Dragovic, M., Power, B.D., Jablensky, A., Castle, D., Morgan, V.A., 2013. Age at initiation of cannabis use predicts age at onset of psychosis: the 7- to 8-year trend. *Schizophr. Bull.* 39, 251–254. <http://dx.doi.org/10.1093/schbul/sbs188>.
- Stone, J.M., Fisher, H.L., Major, B., Chisholm, B., Woolley, J., Lawrence, J., Rahaman, N., Joyce, J., Hinton, M., Johnson, S., Young, A.H., 2014. Cannabis use and first-episode psychosis: relationship with manic and psychotic symptoms, and with age at presentation. *Psychol. Med.* 44, 499–506. <http://dx.doi.org/10.1017/S0033291713000883>.
- Talamo, A., Centorrino, F., Tondo, L., Dimitri, A., Hennen, J., Baldessarini, R.J., 2006. Comorbid substance-use in schizophrenia: relation to positive and negative symptoms. *Schizophr. Res.* 86, 251–255. <http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2006.04.004>.
- van Dijk, D., Koeter, M.W.J., Hijman, R., Kahn, R.S., van den Brink, W., 2012. Effect of cannabis use on the course of schizophrenia in male patients: a prospective cohort study. *Schizophr. Res.* 137, 50–57. <http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2012.01.016>.
- van Os, J., Kenis, G., Rutten, B.P.F., 2010. The environment and schizophrenia. *Nature* 468, 203–212. <http://dx.doi.org/10.1038/nature09563>.
- Varese, F., Smeets, F., Drukker, M., Lieve, R., Lataster, T., Viechtbauer, W., Read, J., van Os, J., Bentall, R.P., 2012. Childhood adversities increase the risk of psychosis: a meta-analysis of patient-control, prospective- and cross-sectional cohort studies. *Schizophr. Bull.* 38, 661–671. <http://dx.doi.org/10.1093/schbul/sbs050>.
- Wang, Z., Xue, Z., Pu, W., Yang, B., Li, L., Yi, W., Wang, P., Liu, C., Wu, G., Liu, Z., Rosenheck, R.A., 2013. Comparison of first-episode and chronic patients diagnosed with schizophrenia: symptoms and childhood trauma: symptom and child abuse in schizophrenia. *Early Interv. Psychiatry* 7, 23–30. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1751-7893.2012.00387.x>.
- Whitfield, C.L., Dube, S.R., Felitti, V.J., Anda, R.F., 2005. Adverse childhood experiences and hallucinations. *Child Abuse Negl.* 29, 797–810. <http://dx.doi.org/10.1016/j.chiabu.2005.01.004>.
- Yucel, M., Bora, E., Lubman, D.I., Solowij, N., Brewer, W.J., Cotton, S.M., Conus, P., Takagi, M.J., Fornito, A., Wood, S.J., McGorry, P.D., Pantelis, C., 2012. The impact of cannabis use on cognitive functioning in patients with schizophrenia: a meta-analysis of existing findings and new data in a first-episode sample. *Schizophr. Bull.* 38, 316–330. <http://dx.doi.org/10.1093/schbul/sbq079>.

Annexe 6. Curriculum Vitae

Grégoire Baudin

177 Rue du Pas Notre Dame

Bât. C – Appt 20

37100 Tours, France

Mobile: (+33) 630 793 674 | gregoire.baudin@gmail.com

Doctorant en psychologie clinique

Mots-clés : Traumatismes infantiles, dissociation, troubles psychotiques, schizotypie

Formation

Septembre 2016 et Septembre 2017 : Formation à la thérapie Intégration du Cycle de la Vie – Niveaux 1 et 2 à l'Institut Double Hélice (Paris)

Septembre 2015 – Juin 2016 : Cycle de conférences intitulé "Psychothérapie du trauma et de la dissociation" à la Ligue Française pour la Santé Mentale (Paris)

Décembre 2014 – Présent : Doctorant, co-dirigé par le Pr Christian Réveillère (Université de Tours, France) et le Pr Franck Schürhoff (Université Paris-Est-Créteil, France)

Titre de la thèse: Facteurs de risque environnementaux des troubles psychotiques – Focus sur les expériences infantiles traumatiques

Soutenance de thèse prévue le 05 juin 2018

Juin 2014: Ecole d'été "Méthodes de recherche en psychiatrie" au sein de l'équipe Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM), Unité 1061 (Montpellier)

2012-2013: Master "Psychologie des Perturbations Cognitives" – Parcours Adultes à l'Université de Reims Champagne-Ardenne (Reims)

Obtention du titre de psychologue en juillet 2013

October 2010: Formation à la Psychopathy Checklist – Revised (PCL-R) de Hare à l'Université de Mons (Mons, Belgique)

Expériences professionnelles

Septembre 2017 – Présent: Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche à l'Université de Tours (Tours)

Septembre 2016 – Août 2017: Psychologue clinicien à l'hôpital Albert Chenevier (Assistance Publique – Hôpitaux de Paris; AP-HP), Service de Psychiatrie, Unité de soins intra-hospitaliers (Créteil)

Mars 2015 – Août 2017: Chargé de cours à l'Institut de Formation en Soins Infirmiers de l'hôpital Henri Mondor (AP-HP). Cours intitulés "Relation thérapeutique", "Normal et Pathologique" et "Structuration de la personnalité" (Créteil)

Mars 2014 – Août 2017: Investigateur pour plusieurs projets de recherche à l'hôpital A. Chenevier (AP-HP), Service de psychiatrie (Créteil)

Novembre 2013 – Février 2014: Investigateur à l'INSERM pour le projet EU-GEI – Unité 955, Equipe 15 ("Psychiatrie translationnelle") – Hôpital A. Chenevier (Créteil)

Projets de recherche

EU-GEI: European Network of National Networks studying Gene-Environment Interactions in Schizophrenia (www.eu-gei.eu)

Programme Hospitalier de Recherche Clinique “EnvSchi”: Influence de facteurs environnementaux sur la prévalence, le risque et les manifestations cliniques de la schizophrénie

GeoPsy: Facteurs de risque géographiques et populationnels des manifestations schizotypiques

STEPS: Etude en population générale explorant les liens entre des stress précoces et actuels, des manifestations schizotypiques et le niveau actuel de cortisol

Publications

2018:

Baudin, G., & Réveillère, C. (2018). Vers une psychologie janétienne des psychoses. Manuscript submitted for publication.

Tortelli, A., **Baudin, G.**, Pignon, B., Ferchiou, A., Richard, J.-R., Pelissolo, A., Mechri, A., Leboyer, M., Schürhoff, F., & Szöke, A. (2018). Schizotypy by migrant status and ethnicity in a general population sample in France. Manuscript submitted for publication.

2017:

Baudin, G., Szöke, A., Richard, J.-R., Pelissolo, A., Leboyer, M., & Schürhoff, F. (2017). Childhood trauma and psychosis: Beyond the association. *Child Abuse & Neglect*, 72, 227-235. <https://doi.org/10.1016/j.chiabu.2017.08.003>

2016:

Baudin, G., Godin, O., Lajnef, M., Aouizerate, B., Borna, F., Brunel, L., ... Schürhoff, F. (2016). Differential effects of childhood trauma and cannabis use disorders in patients suffering from schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 175(1-3), 161-167. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2016.04.042>

Ferchiou, A., Todorov, L., Lajnef, M., **Baudin, G.**, Pignon, B., Richard, J.-R., ... Schürhoff, F. (2016). Analyse de la structure factorielle de la version brève du questionnaire de personnalité schizotypique (SPQ-B) – format Likert – en population générale en France. *L'Encephale*, 43, 558-563. <https://doi.org/10.1016/j.encep.2016.05.011>

Pignon, B., Schürhoff, F., **Baudin, G.**, Ferchiou, A., Richard, J.-R., Saba, G., ... Szöke, A. (2016). Spatial distribution of psychotic disorders in an urban area of France: an ecological study. *Scientific Reports*, 6, 26190. <https://doi.org/10.1038/srep26190>

Szöke, A., Pignon, B., **Baudin, G.**, Tortelli, A., Richard, J.-R., Leboyer, M., & Schürhoff, F. (2016). Small area-level variation in the incidence of psychotic disorders in an urban area in France: an ecological study. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 51(7), 951-960. <https://doi.org/10.1007/s00127-016-1231-6>

2015:

Szöke, A., **Baudin, G.**, Saba, G., Pignon, B., Richard, J.-R., Leboyer, M., & Schürhoff, F. (2015). Prevalence of psychotic disorders in an urban area of France. *BMC Psychiatry*, 15(1). <https://doi.org/10.1186/s12888-015-0588-5>

2014:

European Network of National Networks studying Gene-Environment Interactions in Schizophrenia (EU-GEI). (2014). Identifying Gene-Environment Interactions in Schizophrenia: Contemporary Challenges for Integrated, Large-scale Investigations. *Schizophrenia Bulletin*, 40(4), 729-736. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbu069>

Szöke, A., Galliot, A.-M., Richard, J.-R., Ferchiou, A., **Baudin, G.**, Leboyer, M., & Schürhoff, F. (2014). Association between cannabis use and schizotypal dimensions – A meta-analysis of cross-sectional studies. *Psychiatry Research*, 219(1), 58-66. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2014.05.008>

Récompense

Juin 2014: Lauréat du Prix *FondaMental Advanced Center of Expertise* (FACE) avec le projet “Schizophrénie : Etude d’interaction entre les traumatismes infantiles et les troubles liés à l’usage de cannabis”

Compétences particulières

Reviewer pour les revues suivantes:

Annals of Psychiatry and Mental Health
Health Care: Current Reviews

Logiciels

Statistiques : utilisateur expérimenté de R (v. 3.4.2) et R Studio (v. 1.1.383)
Bureautique : utilisateur expérimenté de MS Word, Excel, and PowerPoint 2016

Langues

Français : langue maternelle
Anglais : maîtrise de l’anglais parlé, lu et écrit

Grégoire BAUDIN

**FACTEURS DE RISQUE
ENVIRONNEMENTAUX DES
TROUBLES PSYCHOTIQUES**

**Focus sur les expériences infantiles
traumatiques**

Résumé

L'objectif de cette thèse sur articles était d'identifier des facteurs de risque environnementaux (FRE) associés à la survenue et au maintien des troubles psychotiques non-affectifs, dans un contexte français. Nous nous sommes appuyé sur les modèles socio-développemental-cognitif de Howes et Murray, et de la sensibilisation. Nos résultats ont montré l'implication d'un FRE populationnel, la fragilité économique, et de plusieurs aspects d'un FRE individuel, les traumatismes infantiles, dans l'accroissement du risque de développer ou de survenue d'un trouble psychotique. Concernant l'évolution de la maladie : nous avons identifié les expériences traumatiques infantiles et la consommation de cannabis comme étant deux facteurs modificateurs du cours évolutif de la maladie. Nous avons enfin cherché à montrer les apports de la théorie de la dissociation structurelle de la personnalité, pour intégrer les résultats issus de nos deux modèles initiaux dans un cadre bio-psycho-social. Nos travaux indiquent que des FRE populationnels et individuels sont associés à la survenue et au maintien des troubles psychotiques. Ils ouvrent la voie à de nouvelles stratégies thérapeutiques.

Mots-clés : troubles psychotiques, facteurs de risque environnementaux, traumatismes infantiles, épidémiologie, dissociation.

Résumé en anglais

This article thesis aimed to identify environmental risk factors (ERF) that are associated with the onset and the prognosis of non-affective psychotic disorders, in a French context. We based our work on Howes and Murray's sociodevelopmental-cognitive model, and the sensitization model. Our results showed that one area-level environmental risk factor, namely the economic deprivation, and several aspects of childhood traumas, an individual ERF, are associated with an increased risk to develop psychotic disorders. Furthermore, we identified childhood traumas and cannabis consumption as modifier factors for these disorders. Finally, we sought to link our previous results, the two original models, and conceptual inputs from the theory of structural dissociation of personality in a coherent, clinically useful, and biopsychosocial framework. Our results suggest that both area-level and individual environmental risk factors are involved in the onset and poor prognosis of psychotic disorders. They open perspectives for new therapeutic strategies.

Keywords: psychotic disorders, environmental risk factors, childhood traumas, epidemiology, dissociation.