

Premiers signes de psychose

Belgian Discussion Board on Efficacy of Antipsychotic Treatment
Vincent Dubois, Michel De Clercq†, Benoît Gillain, André Masson,
Alexandre Dailliet, Edith Stillemans, Inge Meire

Introduction

La schizophrénie est un trouble mental fréquent, complexe et grave qui a un impact important sur le fonctionnement et la vie sociale du patient et de son entourage (Tableau 1). En raison des conséquences graves du trouble et du fait que l'intervention précoce est bénéfique pour le devenir, l'identification des individus à haut risque de développer un trouble psychotique a été le sujet de plusieurs recherches (1-3); tant le sur-diagnostic que le sous-diagnostic doivent être évités.

Les troubles schizophréniques sont généralement précédés par certains symptômes d'appel précoces. Durant cette période, le patient ne répond pas aux critères du trouble mais il peut se produire des changements du comportement, de la pensée et des perceptions. Ce sont surtout les déficits dans le fonctionnement social et les symptômes négatifs qui prédominent pendant la phase prodromique. Ces symptômes ne sont pas spécifiques. De plus, un grand nombre de

personnes présentant ces symptômes d'appel ne développent jamais une schizophrénie. Cependant, étant donné que la reconnaissance et les interventions psychosociales rapides sont bénéfiques, certaines mesures pourraient déjà être prises, en établissant par exemple une relation continue avec le patient et la famille.

De toute évidence, les médecins généralistes occupent une place importante dans la détection précoce de la psychose, dans la mesure où ils sont souvent consultés par la famille lorsqu'elle lance un appel à l'aide. Les premiers intervenants doivent connaître les véritables symptômes et signes de cette période prépsychotique car ces symptômes méritent au moins une vigilance particulière. La schizophrénie survient généralement chez le jeune adulte, et elle est souvent perçue comme une crise d'adolescence ou masquée par une consommation de substances. Dans le présent article, nous traitons de la détection de ces symptômes d'appel et des phénomènes qui vont à son encontre. Nous voulons mettre l'accent sur le fait que certains symptômes peuvent être les

signes avant-coureurs d'une psychose émergente. Ces symptômes doivent être pris au sérieux.

Vigilance générale pour la psychose: les symptômes

• Symptômes d'appel

Nous pouvons tenir comme établi que le processus au cours duquel le patient devient psychotique crée des changements psychologiques profonds étant donné qu'il se produit un isolement, une rupture des liens avec les réseaux sociaux, des relations avec la famille et les proches, du travail scolaire et du fonctionnement professionnel. En outre, comme la schizophrénie débute typiquement chez de jeunes adultes, l'incapacité aura un impact profond sur la personne en développement et pourra créer une souffrance énorme durant la vie entière, tant pour les individus que pour leur famille, et placer un poids tout aussi énorme sur les systèmes de soins de santé (4).

Les modes d'entrée dans la schizophrénie sont de trois types:

- avec un tableau où prédominent les symptômes positifs,
- avec un tableau où prédominent les symptômes négatifs,
- avec des symptômes mixtes.

Cependant, les symptômes psychotiques francs apparaissent rarement sans signes avant-coureurs. A l'exception de la schizophrénie débutant de manière brutale, la grande majorité des psychoses aiguës est précédée d'une période sans symptôme psychotique prédominant (5-11), mais caractérisée principalement par des symptômes négatifs, une altération cognitive, des problèmes comportementaux (12) et une altération sociale, ainsi que par leurs conséquences dans les domaines sociaux et professionnels (voir le tableau 2, basé sur le *Early Psychosis Training Pack*).

Jusqu'à présent, ces symptômes ne peuvent être déterminés que rétrospectivement. Une fois que le diagnostic de schizophrénie a été posé, il est relativement facile de reconnaître qu'un comportement donné est identifié comme inhabituel et qu'il était présent avant l'émergence des symptômes psychotiques florides. Cependant, ces symptômes ne

Tableau 1: Critères diagnostiques du DSM-IV.

- **Symptômes caractéristiques:** deux (ou plus) des manifestations suivantes sont présentes, chacune pendant une partie significative du temps sur une période d'un mois (ou moins quand elles répondent favorablement au traitement):
 - idées délirantes,
 - hallucinations,
 - discours désorganisé (c.-à-d. coq-à-l'âne fréquents ou incohérence),
 - comportement grossièrement désorganisé ou catatonique,
 - symptômes négatifs, p.ex. émoussement affectif, alogie ou perte de volonté.
- **Dysfonctionnement social/des activités:** pendant une partie significative du temps depuis la survenue de la perturbation, un ou plusieurs domaines majeurs de fonctionnement tels que le travail, les relations interpersonnelles ou les soins personnels sont nettement inférieurs au niveau

atteint avant la survenue de la perturbation (ou, en cas de survenue dans l'enfance ou l'adolescence, incapacité à atteindre le niveau de réalisation interpersonnelle, scolaire ou autre auquel on aurait pu s'attendre).

- **Durée:** des signes permanents de la perturbation persistent pendant au moins 6 mois. Cette période de 6 mois doit comprendre au moins 1 mois de symptômes (ou moins quand ils répondent favorablement au traitement) qui répondent au critère premier (c.-à-d. symptômes de la phase active) et peut comprendre des périodes de symptômes prodromiques ou résiduels. Pendant ces périodes prodromiques ou résiduelles, les signes de la perturbation peuvent se manifester uniquement par des symptômes négatifs ou par deux ou plus des symptômes figurant dans le premier critère, qui sont alors présents sous une forme atténuée (p.ex. croyances bizarres, perceptions inhabituelles).

Tableau 2: Symptômes d'appel qui méritent la vigilance.

Symptômes positifs (+) ou négatifs (-)	
Retrait social	-
Détérioration du fonctionnement de rôle au travail ou dans les études	-
Croyances inhabituelles ou pensées magiques	+
Méfiance, comportement bizarre	+
Affect émoussé ou inapproprié	-
Diminution de la concentration, de l'attention	-
Perceptions inhabituelles	+
Comportement antisocial	-
Réduction du dynamisme, de l'énergie, de la motivation, de l'intérêt	-
Humeur dépressive, sautes d'humeur	-
Troubles du langage	+/-
Troubles du sommeil, changement d'appétit	+/-
Anxiété, tension	+/-
Irritabilité	+/-
Colère	+
Altération de l'hygiène personnelle	-

peuvent pas être utilisés de manière prospective ou prédictive, essentiellement parce qu'ils sont variables et non spécifiques.

Ils peuvent aussi renvoyer à une pathologie sous-jacente différente, par exemple une anxiété naissante, un trouble de l'humeur ou une crise réactionnelle. Les symptômes d'appel précoces de la psychose sont aussi souvent confondus avec les signes d'une crise d'adolescence ou avec les symptômes de consommation de substances, qui constituent des cas particuliers.

• **Cas particuliers**

Crise d'adolescence

Le comportement bizarre décrit plus haut est souvent considéré comme "une phase que l'individu traverse" et la famille ou les premiers intervenants "laissent passer cette phase", sans lui accorder une attention particulière. Etant donné que la

schizophrénie se déclare généralement chez de jeunes adultes (12), il est parfois difficile de faire une distinction entre les symptômes d'appel précoces de la psychose et la crise d'adolescence, car certains adolescents présentent des symptômes comparables, tels qu'isolement, timidité, retrait social ou problèmes comportementaux. Le comportement de la majorité des personnes pendant l'adolescence est plutôt impulsif, antisocial, provocateur ou résistant, ce qui est opposé aux caractéristiques plus typiques des symptômes d'appel précoces, à savoir croyances inhabituelles, pensées magiques, troubles cognitifs et, particulièrement, déclin psychosocial, qui est le plus indicatif de tous. Le manque de compréhension et le déni par le patient et sa famille peuvent compliquer tant le comportement de demande d'aide que le processus de prise de conscience du problème (Tableau 3).

Abus de substances

Actuellement, beaucoup de jeunes consomment des substances comme le cannabis, l'ecstasy ou les hallucinogènes (13, 14), plutôt que la cocaïne, étant donné que ce type de drogues est facile à se procurer, pas extrêmement onéreux et souvent consommé en groupe.

Puisque les symptômes de la consommation de substances et les symptômes de psychose sont très similaires, le trouble réel peut être masqué. Il n'est pas facile de distinguer une personne psychotique consommant des drogues d'un jeune adolescent sous influence (15). Cependant, lorsque la consommation de drogue est arrêtée, une personne psychotique continue à présenter des hallucinations, alors que les symptômes d'une personne non psychotique finissent par disparaître. D'autre part, le facteur le plus indicatif pour différencier les symptômes de la psychose des effets des drogues est le contexte psychosocial. En effet, il existe une différence entre une personne psychotique consommant des drogues tout seul et un adolescent fumant tous les vendredis soirs un peu de hasch avec ses amis pendant une fête. C'est pourquoi il est primordial que la situation psychosociale antérieure soit évaluée. L'information provenant de la famille est très importante. En outre, une connaissance approfondie des différents effets de diverses substances peut être d'un grand secours pour le diagnostic différentiel. Les deux tableaux suivants reprennent les effets d'un certain nombre de drogues (Tableau 4a) ainsi que leur influence sur les symptômes et le fonctionnement psychosocial (Tableau 4b).

Certains considèrent que les symptômes psychotiques peuvent être induits par un abus de substances. Il est aussi parfois suggéré que l'abus de substances qui

Tableau 3: Psychose émergente versus crise d'adolescence.

Symptômes qui indiquent plutôt une psychose émergente	Symptômes intermédiaires	Symptômes qui indiquent plutôt une crise d'adolescence
Détérioration psychosociale Croyances inhabituelles Pensées magiques Affect inapproprié Perceptions inhabituelles	Retrait psychosocial Humeur dépressive Solitude, timidité	Comportement provocateur Violence Rejet des lois Accès de colère Résistance

Tableau 4a: Effets de la consommation de substances (16).

	Effets aigus	Intoxication aiguë	Effets en cas de consommation de longue durée
Amphétamines	Stimulation et hyperactivité, "rush", euphorie, on se sent "high"	Excitation Méfiance Troubles du sommeil	Psychose paranoïaque avec illusions de poursuite, comportement agressif et hallucinations
Cannabis	Ralentissement de la pensée et des gestes Euphorie douce Troubles de la perception	Angoisse Pensées paranoïaques Hallucinations	Perte d'intérêt Passivité et inactivité
Cocaïne	"Rush" initial et côté "high" euphorique Plus tard, irritabilité et contrariété, "low"	Excitation Confusion et désorientation	Psychose paranoïaque avec illusions de poursuite, comportement agressif et hallucinations
<i>Designer drugs</i>	Stimulation Euphorie Hallucinations	Excitation Agression Angoisse et accès de panique	Epuisement et dépression Illusions paranoïaques Hallucinations auditives ("on entend des voix")
LSD	Hallucinations visuelles vivantes Modifications de la perception Dépersonnalisation	Angoisse extrême avec confusion, "bad trip"	Illusions paranoïaques et bizarres "Flash back"
Mescaline	Fortement hallucinogène Perception différente du temps Dépersonnalisation	Idem LSD	Illusions paranoïaques
PCP	Hallucinations visuelles Agressivité Moindre sensation de souffrance	Troubles d'élocution Problèmes de motricité	Excitation maniaque et psychose Dépression, inactivité et apathie
Psilocybine	Fortement hallucinogène	Idem LSD	Illusions paranoïaques

précède le premier épisode serait une tentative d'auto-soigner les symptômes dysphoriques de la période prodromique. King et al (17) ont examiné ces deux hypothèses. Ils ont découvert que la majorité des sujets consommant des substances (48%) a commencé la consommation pendant la période prémorbide plutôt que pendant la phase prodromique (8%). Le début de celle-ci est associé à une réduction de la consommation de substances plutôt qu'à une augmentation. Les consommateurs de substances pendant la période prémorbide qui ont arrêté la consommation pendant les prodromes sont ceux qui présentent les problèmes d'adaptation prémorbides les plus sévères. Ceci pourrait signifier que les individus qui ont arrêté la consommation de substances sont ceux pour qui cette consommation n'a pas été efficace en tant qu'automédi-

cation. De cette manière, l'abus de substances pourrait indiquer des prodromes subcliniques qui sont ressentis par le patient mais échappent à l'entourage. Cela pourrait aussi signifier qu'une certaine fragilité conduit à l'abus de substance, non seulement parce que ces personnes sont réellement plus vulnérables, mais aussi parce que les drogues exercent un effet soulageant.

Approche thérapeutique

• Pourquoi l'intervention précoce est-elle importante?

Des études récentes indiquent que la reconnaissance et l'intervention au stade le plus précoce possible de la psychose émergente dans la schizophrénie et les troubles associés peuvent diminuer les

conséquences et contribuer à une issue plus favorable en comparaison avec un traitement retardé (18-20). L'intervention rapide est particulièrement importante pour l'évolution à long terme du trouble. Cependant, on constate souvent un retard dans l'accès aux soins. Ce délai est souvent prolongé et peut être divisé en "durée de la maladie non traitée" (DMNT) et "durée de la psychose non traitée" (DPNT). La plupart du temps, au cours de la première période, ni le patient ni la famille ne sont conscients de ce qui se passe. Même s'ils commencent à suspecter une maladie psychiatrique, les stigmates associés à ce trouble peuvent les empêcher de demander de l'aide (21). Il est évident que ce ne sont pas les seuls facteurs qui jouent un rôle dans ce retard (pour plus de détails, voir le tableau 5, basé sur le *Early Psychosis Training Pack*).

Tableau 4b: Survol des effets de différentes substances sur les symptômes et le fonctionnement social (16).

	Etudes expérimentales	Etudes avec rapports personnels
Alcool	Effets favorables et défavorables sur la psychose Diminution des angoisses Dépression	Effets favorables et défavorables sur la psychose Diminution des angoisses
Amphétamines	Déclenchement de la psychose Augmentation des symptômes psychotiques Amélioration des symptômes négatifs Dépression	Augmentation des symptômes positifs (hallucinations et délires) Effet favorable sur symptômes négatifs Augmentation des angoisses
Cannabis	Déclenchement de la psychose Augmentation des symptômes psychotiques Augmentation des symptômes négatifs (indifférence et inactivité) Diminution des angoisses Dépression	Augmentation des symptômes positifs (hallucinations et délires) Diminution des angoisses Relaxation
Cocaïne	Déclenchement de la psychose Augmentation des symptômes positifs Amélioration des symptômes négatifs Diminution de la dépression Diminution des effets secondaires antipsychotiques	Augmentation des symptômes positifs (hallucinations et délires) Effet favorable sur les symptômes négatifs Augmentation de l'anxiété
LSD et hallucinogènes	Déclenchement de la psychose Augmentation des symptômes psychotiques	Effets favorables et défavorables sur la psychose Augmentation des symptômes positifs (hallucinations et délires)
Opiacés	Euphorie et relaxation en petits groupes de patients Amélioration modérée des symptômes psychotiques positifs Dégradation des symptômes négatifs	Augmentation de la dépression
PCP	Déclenchement de la psychose Augmentation des symptômes psychotiques Troubles comportementaux et agression	Pas un seul effet favorable sur la psychose

Tableau 5: Facteurs du retard dans l'accès aux soins.

<ul style="list-style-type: none"> • Manque de compréhension • Non reconnaissance par les médecins généralistes et autres professionnels de soins primaires • Non reconnaissance par les amis et la famille • Symptomatologie: début lent, retrait social, délires de persécution 	<ul style="list-style-type: none"> • Les jeunes hommes • Réticence à demander de l'aide en raison des stigmates, du manque de connaissance et de la peur • Services inaccessibles ou qui ne répondent pas (listes d'attente, surchargés, autres centres d'intérêt) • Groupe à haut risque: sans-abri, problèmes d'alcoolisme/ de toxicomanie, trouble de la personnalité
---	--

Le fait de différer l'orientation du patient par crainte de heurter les sentiments du sujet et de sa famille peut être contre-

productive pour plusieurs raisons. Cette attitude retarde le développement d'une alliance avec la famille et la personne qui

a besoin de soins. De plus, en cas de maladie avérée, elle contribue à une issue plus péjorative pour nombre de patients: rémission plus lente des symptômes, taux de rétablissement diminué, taux de rechute psychotique augmenté et fonctionnement psychosocial ou professionnel altéré.

Si nous considérons les inconvénients graves d'un traitement différé, la pertinence de l'identification des individus putativement prépsychotiques est évidente. Etant donné que les symptômes ne sont pas spécifiques aux personnes qui développeront une psychose, la nécessité d'éviter le traitement trop vigoureux des

cas faussement positifs doit être gardé à l'esprit. Bien que certains auteurs recommandent de donner des médicaments à ce stade, nous pensons qu'un traitement pharmacologique est prématuré car on ne dispose pas de connaissances suffisantes sur le taux de transition et la nature de la transition vers une psychose franche dans ce groupe. Les bénéfices des interventions thérapeutiques et les risques potentiels d'un traitement non nécessaire doivent être mis en balance.

• Consensus en Belgique

La conférence belge sur le traitement des patients schizophrènes (22) soutient que les interventions précoces sont importantes mais que la prudence est de mise. Il est évident que lorsqu'une jeune personne montre un comportement déviant, nous ne proposons pas immédiatement un médicament antipsychotique à ce stade du trouble. Cependant, nous devons toujours maintenir un haut degré de vigilance lorsque nous voyons de jeunes personnes montrant des changements persistants du comportement et du fonctionnement, particulièrement en présence d'autres facteurs de risque [facteurs génétiques, complications obstétricales, sexe, co-morbidité psychiatrique/somatique, stress psychosocial (p.ex. problèmes d'identité dus à l'immigration)]. Il est très important que les premiers intervenants soient sensibilisés au risque potentiel que courent ces jeunes personnes qui se comportent bizarrement. Une éducation et une formation intensives doivent être délivrées aux premiers intervenants, car ce sont eux qui sont les mieux placés pour détecter des symptômes inquiétants.

• Rôle du premier intervenant

Les premiers contacts ont une importance fondamentale pour le pronostic du patient et pour l'alliance ultérieure avec celui-ci. Généralement, la première étape dans la recherche d'aide est la consultation d'un médecin généraliste. Les médecins généralistes, parmi d'autres, ont un rôle important à jouer en détectant les symptômes d'appel précoces avant que la plainte véritable n'existe. Nous sommes d'accord sur le fait qu'il est important d'observer tous les petits changements, même dans des domaines apparemment insignifiants. Par des questions d'exploration simples, des altérations comportementales minimales peuvent être rapidement

et efficacement détectées (voir tableau 6). À côté de ceci, les caractéristiques spécifiques (hallucinations, délires, trouble de la pensée, changements de la motricité, changements de l'affect), la situation psychosociale et l'histoire du sujet doivent être soigneusement évaluées. Il peut également être extrêmement utile de prendre en compte l'information provenant de la famille et des amis lors de l'évaluation. Ces proches peuvent donner des renseignements sur la personnalité et le fonctionnement prémorbides, ils peuvent avoir remarqué des

changements, ils peuvent avoir un modèle explicatif et une idée de ce qu'ils veulent faire. Il convient d'inciter la famille à être attentive à la jeune personne. Les proches doivent être impliqués dans le diagnostic et le processus thérapeutique.

Si l'état du patient n'a pas changé ou s'est détérioré au bout d'un certain temps, on ne doit pas retarder plus longtemps l'orientation du patient vers un service spécialisé. La condition préalable est de rester sur ses gardes et de suivre le patient et la famille. Même lorsque le patient ne

Tableau 6: Evaluation préliminaire (basée sur "Early Psychosis Training Pack").

- Etablir un rapport
 - Recevoir le patient et la famille
 - Demander à voir le patient en premier et la famille ensuite
 - Reconnaître que le patient peut être nerveux, préoccupé ou peut ne pas vouloir vous voir
 - Être ouvert(e) à ce que ressent le patient et à ses points de vue
 - Remarquer la détresse et montrer de l'empathie
 - Trouver certaines bases communes
- Explorer les signes indicatifs
 - Pourquoi le patient a-t-il abandonné l'école?
 - Pourquoi a-t-il arrêté de dormir?
 - Pourquoi a-t-il arrêté de voir ses amis?
 - Pourquoi a-t-il changé de régime alimentaire?
- Evaluer des caractéristiques spécifiques
 - Hallucinations
 - Délires
 - Trouble de la pensée
 - Changements moteurs
 - Changements de l'affect
 - Vagues symptômes psychotiques atténués possibles
- Evaluer le risque
 - Suicide: poser la question une fois que le rapport a été établi
 - Danger: poser la question une fois que le rapport a été établi
 - Abus de substance
- Evaluation de la situation sociale
 - Problèmes
 - Famille
 - Amis et relations
 - Capacité à faire face des membres-clés de la famille
- Evaluer l'histoire
 - Psychiatrique
 - Médicale
 - Familiale
- Evaluation physique
- Evaluer la vision de la famille
 - Personnalité et fonctionnement prémorbides
 - Histoire familiale
 - Changements du patient: degré, durée, persistance
 - Poser des questions spécifiques sur les manifestations comportementales de la psychose
 - Quel est le modèle explicatif de la famille et que veut-elle?

désire pas consulter un psychiatre, il est recommandé de continuer à voir la famille pour l'informer, la soutenir et lui faire prendre conscience du risque potentiel du comportement perturbé, surtout parce que cela peut aider le patient à accéder aux soins. La famille doit être incitée à être attentive à la jeune personne. Dès que les premiers symptômes psychotiques apparaissent véritablement, un traitement psychosocial et antipsychotique doit être administré.

Conclusion générale

Plusieurs études récentes semblent indiquer qu'il est très important d'intervenir le plus vite possible (23-5), en vue d'améliorer le pronostic de la psychose et de réduire son impact social et familial

(18-20, 26). C'est pourquoi les symptômes d'appel représentent un domaine prometteur dans la détection et l'intervention précoce. Les caractéristiques cliniques observées au cours de cette phase ont été décrites en se basant sur des études rétrospectives. Nous espérons que, dans l'avenir, il sera possible d'appliquer cette connaissance de manière prospective dans une tentative d'intervention chez des personnes jeunes à haut risque avant le déclenchement de la psychose franche. L'importance de la détection et du traitement précoces des troubles psychotiques est un sujet traité dans la littérature psychiatrique depuis un certain temps (27, 28). Encore maintenant, il est fréquent que les membres de la famille ainsi que les médecins de famille ne remarquent pas le changement de comportement et attendent trop longtemps avant

d'orienter les patients vers des services spécialisés. C'est pourquoi nous plaçons en faveur de la sensibilisation des premiers intervenants au risque potentiel que courent les jeunes adultes présentant un comportement déviant.

De cette manière, une prescription éventuelle d'antipsychotiques pour les symptômes spécifiques peut être le résultat d'un processus d'observation et de réflexion s'étalant sur une période de plusieurs mois au lieu de plusieurs années. Nous ne sommes pas en faveur de la précipitation dans l'instauration du traitement antipsychotique avant certaines indications cliniques de base, mais nous pensons que le processus peut être accéléré et par conséquent amélioré. Le facteur le plus important dans tout ceci est la vigilance initiale et le suivi tant du patient que de sa famille.

Références

1. Mednick SA, Parnas J, Schulsinger F. The Copenhagen High-Risk Project 1962-1986. *Schizophrenia Bulletin* 1987;13:485-96.
2. Asarnow JR. Children at risk for schizophrenia: converging lines of evidence. *Schizophrenia Bulletin* 1988;14:613-31.
3. Erlenmeyer-Kimling L, Cornblatt B, Rock D, et al. The New York High Risk Project: Anhedonia attentional deviance and psychopathology. *Schizophrenia Bulletin* 1993;19:141-53.
4. McGlashan TH. Early detection and intervention of schizophrenia: rationale and research. *British Journal of Psychiatry* 1998;172(Suppl.33):3-6.
5. Keith SJ, Matthews SM. The diagnosis of schizophrenia: a review of onset and duration issues. *Schizophrenia Bulletin* 1991;17:51-67.
6. Haas GL, Sweeney JA. Premorbid and onset features of first-episode schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 1992;18(3):373-86.
7. Häfner H, Maurer K, Löffler W, Riecher-Rössler A. The influence of age and sex on the onset and early course of schizophrenia. *British Journal of Psychiatry* 1993;162:80-6.
8. Jones PB, Bebbington P, Foerster A, et al. Premorbid social underachievement in schizophrenia. Results from the Camberwell Collaborative Psychosis Study. *British Journal of Psychiatry* 1993;162:65-71.
9. Malla AK, Norman MG. Prodromal symptoms in schizophrenia. *British Journal of Psychiatry* 1994;164:487-93.
10. Olin SS, John RS, Mednick SA. Assessing the predictive value of teacher reports in a high risk sample for schizophrenia: a ROC analysis. *Schizophrenia Research* 1995;16:53-66.
11. Yung AR, McGorry PD, McFarlane CA, Jackson HJ, Patton GC, Rakkar A. Monitoring and care of young people at incipient risk of psychosis. *Schizophrenia Bulletin* 1996;22:283-303.
12. Häfner H, Nowotny B. Epidemiology of early-onset schizophrenia. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 1995;245:80-92.
13. De Clercq M, Vranckx A. Enquête santé mentale des jeunes de l'enseignement secondaire en Région de Bruxelles-Capitale; 1996.
14. De Clercq M. L'abord psychopharmacologique des troubles schizophréniques aigus. *Acta Psychiatrica Belgica* 2000;100:7-14.
15. Addington J, Addington D. Effect of substance misuse in early psychosis. *British Journal of Psychiatry* 1998;172(33):134-6.
16. De Hert M. Psychose schizophrénique et abus de substances. In: Dom G (editor). *Troubles psychiques et accoutumance. Comment les traiter ensemble?* EPO; 2000. p. 221-44.
17. King S, et al. Patterns of Premorbid & prodromal substance use and associations with risk factors for schizophrenia & premorbid adjustment. Presented at the 2nd International Conference on Early Psychosis. New York; 2000.
18. Birchwood M, McMillan JF. Early intervention in schizophrenia. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* 1993;27:374-8.
19. McGlashan TH. Early detection and intervention in schizophrenia: research. *Schizophrenia Bulletin* 1996;22(2):327-45.
20. Wyatt RJ. Neuroleptics and the natural course of schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 1991;17(2):325-51.
21. Fink PJ, Tasman A. *Stigma and Mental Illness*. Washington DC: American Psychiatric Press; 1992.
22. Peuskens J, De Clercq M. *Schizofrene stoornissen*. Gent: Academia Press; 1998.
23. Loebel AD, Lieberman JA, Alvir JM, et al. Duration of psychosis and outcome in first episode schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* 1992;149:1183-8.
24. Moscarelli M. Health and economic evaluation in schizophrenia: implications for health policies. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 1994;89(Suppl. 382):84-8.
25. McGorry PD, Edwards J, Mihalopoulos C, et al. EPPIC: An evolving system of early detection and optimal management. *Schizophrenia Bulletin* 1996;22:305-26.
26. McGorry PD, Edwards J. The feasibility and effectiveness of early intervention in psychotic disorders: the Australian experience. *International Clinical Psychopharmacology* 1998;13(Suppl. 1):S47-S52.
27. Cameron DE. Early schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1938;95:567-78.
28. Sullivan HS. The onset of schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* 1994;151(Suppl. 6):135-9.