

# Actualité des données sur les modalités évolutives de la schizophrénie

A.-L. Simonnot, N. Gluck-Vanlaer, K. Abe, A.-S. Caillat, P. Auby

*Les recherches sur l'évolution des troubles schizophréniques découlent de l'évolution des conceptions de la maladie. Les aspects historiques de ces conceptions sont donc à prendre en compte, de même que l'évolution des critères diagnostiques et des outils d'évaluation. Les recherches actuelles dans les domaines épidémiologique, cognitif, génétique et neuropharmacologique fournissent des données dont certaines font l'objet d'un consensus. La pathologie schizophrénique reste une pathologie au long cours dont le pronostic symptomatique et fonctionnel demeure sévère mais des rémissions sont possibles ; quelques auteurs parlent même de guérison. Certains facteurs cliniques, sociodémographiques, environnementaux et thérapeutiques influencent le cours évolutif de la schizophrénie, et pourraient permettre de repérer différents profils de patients selon leur évolution. Une attention croissante est portée à une approche neurodéveloppementale où les troubles cognitifs tiennent une place de plus en plus prépondérante comme facteurs prédictifs de l'évolution de la maladie. De nouvelles stratégies de dépistage et de traitement, incluant l'emploi de nouveaux médicaments antipsychotiques, une approche psychopathologique et psychosociale, doivent tenir compte des données actuelles sur les modalités évolutives de la maladie.*

© 2007 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

**Mots clés :** Schizophrénie ; Évolution ; Rémission ; Guérison ; Vulnérabilité ; Épidémiologie ; Génétique ; Cognition ; Neuro-imagerie ; Neuropharmacologie

## Plan

■ Évolution des conceptions	1
Aspects historiques	1
Conceptions contemporaines	2
■ Données épidémiologiques	3
Disparité des différentes études	3
Différents types d'évolution	3
Facteurs influençant le cours évolutif des troubles schizophréniques	3
■ Aspects cognitifs et neuroradiologiques	5
Caractères prédictifs des anomalies cognitives	5
Données neuroradiologiques	5
■ Aspects neurobiologiques et neuropharmacologiques	6
Facteurs neurobiologiques	6
Données pharmacologiques - apports thérapeutiques	7
■ Conclusion	7

## ■ Évolution des conceptions

### Aspects historiques

L'histoire de la médecine mentale de la fin du XIX<sup>e</sup> siècle indique combien la théorie de la dégénérescence a marqué la question de l'évolution des troubles mentaux en France [1].

Se démarquant de l'école aliéniste édifée par P. Pinel et J.E.D. Esquirol, la notion de dégénérescence introduite en 1857 par BA Morel puis reprise et étendue par V. Magnan en 1895 [2, 3], bouleverse le champ psychiatrique. Cette théorie développe une approche globale de la maladie mentale où l'abord étiologique amène à reconsidérer celle-ci sur le plan d'un déterminisme

organique et de son potentiel évolutif. Elle contribue à affirmer le caractère irrémédiablement chronique de la majeure partie des troubles psychiatriques et le postulat d'un déterminisme héréditaire est un argument essentiel pour valoriser une autre conception de la folie. Ainsi, la dégénérescence, « déviation malade d'un type normal de l'espèce humaine » dépendant principalement de l'hérédité, évolue pour son propre compte et se transmet aux générations futures. Cette définition revient à admettre qu'une grande partie des troubles mentaux représentent les effets les plus visibles d'un processus morbide qui atteint une lignée et de génération en génération, fait se dérouler des manifestations pathologiques de plus en plus graves.

L'évolutivité des troubles conduit à un nouveau partage des malades : « aigus-curables » opposés à « chroniques incurables ».

Comme le souligne G. Lantéri-Laura, c'est dans le dernier tiers du XIX<sup>e</sup> siècle que les théories psychiatriques ont mis l'accent sur l'importance de la chronicité, « le temps chronique » devenant désormais indispensable à la caractérisation de la maladie [4].

Soulignons les dérives eugénistes auxquelles se prêtera cette théorie de la dégénérescence en raison même de son déterminisme héréditaire et partant d'une évolution supposée destructrice et irréversible, ne laissant aucune illusion sur le pronostic et les possibilités thérapeutiques.

En Allemagne, E. Kraepelin [5] adopte lui aussi le critère évolutif comme pivot de sa classification des troubles psychiatriques. Mais il s'éloigne de certaines conceptions étiopathogéniques (telle que celle de la dégénérescence) pour privilégier l'« histoire naturelle » de la maladie et une nosologie descriptive. Il n'en reste pas moins que dans le modèle kraepelinien,

diagnostic et pronostic sont confondus, le diagnostic recouvrant simultanément une dimension évolutive essentiellement péjorative (affaiblissement psychique).

Dans la définition de la « Dementia praecox », l'évolution déficitaire devient donc le critère diagnostique majeur. Très rapidement, les différentes versions du « Traité de Psychiatrie » font apparaître ce critère évolutif comme primordial à l'établissement du diagnostic. « Partout l'importance des signes extérieurs de la maladie a dû reculer derrière les points de vue qui ressortent des conditions d'apparition, d'évolution et de terminaison » [6].

Cette approche évolue avec E. Bleuler [7] dès le début du XX<sup>e</sup> siècle. Il a le mérite d'avoir réagi contre le pessimisme impliqué dans le terme de Dementia bien qu'il estime que la schizophrénie ne peut s'accompagner d'une *restitutio ad integrum* [5]. L'originalité de la contribution de Bleuler réside néanmoins dans la substitution à l'abord clinique de Kraepelin d'une perspective psychopathologique. C'est ainsi qu'il propose le terme de schizophrénie pour indiquer à quel point la dissociation (*spaltung*) des fonctions psychiques dans leur ensemble est une des caractéristiques les plus importantes de cette affection.

Pour cet auteur, la symptomatologie clinique est essentiellement déterminée par des élaborations secondaires aux dysfonctions sous-jacentes, d'où la distinction entre symptômes primaires issus du processus pathologique et symptômes secondaires issus de la réaction psychique du malade d'une part, entre symptômes fondamentaux et accessoires, d'autre part.

H. Ey ira plus loin lorsqu'en 1955 il écrit que la rémission est « une guérison plus ou moins longue, plus ou moins complète », considérant que la rémission avec signes résiduels est « le cachet de la schizophrénie » [8].

## Conceptions contemporaines

Avant de revenir sur cette notion de rémission, rappelons que l'introduction des premiers neuroleptiques constitue un tournant dans l'histoire de la psychiatrie, en modifiant le cours évolutif de la schizophrénie. H. Ey montre en 1975 que l'arrivée des neuroleptiques dans les années 1950 s'est accompagnée d'une augmentation significative des sorties de patients (6 % en 1937 contre 67 % en 1967 avec 50 % de rémission stable) [9]. Cette action n'est évidemment pas dissociable du développement des alternatives à l'hospitalisation.

Par ailleurs, la place des modalités évolutives dans la nosographie se repère aussi dans les classifications internationales. Alors que le DSM III [10] fait de la détérioration l'un des trois critères diagnostiques, cette conception évolue dans la version révisée, DSM III-R, où la possibilité de rémissions partielles voire complètes est évoquée. Le DSM IV [11] ne fait plus mention de la dimension déficitaire mais évoque plusieurs modalités évolutives allant d'une rémission complète après un épisode unique à une évolution continue avec ou sans signes négatifs. Néanmoins, le diagnostic nécessite la présence de symptômes durant au moins 6 mois.

Pour la CIM 10 [12], ce temps est réduit à une durée d'au minimum 1 mois. L'évolution, très variable, n'obéit pas nécessairement à une marche continue et peut dans certains cas se faire vers une rémission complète.

C'est donc à travers une approche catégorielle, à savoir syndromique et classificatoire, que s'est dessinée progressivement la notion de rémission à travers les critères nosographiques actuels.

Ainsi, l'évolution des conceptions cliniques et de l'arsenal thérapeutique (notamment pharmacologique mais aussi psychothérapique et psychosocial) a amené les cliniciens à réévaluer les objectifs à atteindre pour traiter les troubles schizophréniques. C'est dans ce contexte que certains s'interrogent aujourd'hui sur la notion de rémission [13, 14], largement employée en médecine somatique et synonyme de disparition des symptômes, voire de « guérison ». En psychiatrie, cette notion a été utilisée de façon très disparate pour la schizophrénie. Contradictoire avec la définition kraepelinienne, elle n'a fait son apparition que récemment dans les outils nosographiques actuels. Elle peut être envisagée soit comme une modalité

évolutive propre de la maladie, soit comme un des effets de l'impact des nouvelles thérapeutiques antipsychotiques dans le cadre d'une prise en charge globale.

Cependant, les auteurs se heurtent à la définition de critères rigoureux et consensuels, tenant compte de paramètres cliniques, psychosociaux et de la durée d'observation des patients. Pour répondre à cette difficulté, diverses approches sont envisagées. Il ne s'agit pas ici de les développer longuement mais de les mentionner et de renvoyer le lecteur à des données référencées. Parmi les approches les plus récentes, on peut en sélectionner trois principales.

D'une part, les données issues de la recherche ont permis de différencier plusieurs dimensions sémiologiques et de proposer des corrélations entre une dimension pathologique donnée et un trouble cognitif mais aussi entre une dimension donnée et un processus évolutif. Il est alors possible d'imaginer que chaque dimension soit liée à un processus physiopathologique spécifique et que chacune d'entre elles possède un génie évolutif particulier.

Cette approche dimensionnelle aboutit à une dichotomie entre symptômes positifs et négatifs auxquels s'ajoute une dimension de désorganisation, ces trois dimensions ayant une valeur pronostique propre. L'analyse dimensionnelle permet aussi de parler de rémission partielle pour une dimension clinique donnée et modifie notre conception du pronostic de la maladie [15].

Par ailleurs, l'apparition des modèles de vulnérabilité apporte un éclairage un peu différent [16]. Ces modèles proposent une articulation entre différents facteurs, génétiques, biologiques et psychosociaux. En dépit de leur diversité, ils ont en commun de mettre l'accent sur l'existence d'une personnalité prémorbide vulnérable qui ne donnera lieu au déclenchement de la maladie que sous l'influence de facteurs de stress, dépassant les capacités d'adaptation du sujet. Comme le souligne M.-C. Hardy-Baylé, de tels modèles sont donc centrés sur le cours évolutif et se donnent pour objectif de modéliser une approche plurifactorielle [17]. Ils permettent ainsi de distinguer différentes étapes du processus pathologique avec une phase prémorbide, une phase prodromique, une phase psychotique initiale [18]. Dans ce type de modèle, le facteur déterminant l'évolution consiste en la répétition des épisodes, aboutissant à un tableau chronique. L'épisode psychotique joue dès lors un rôle analogue à celui que jouent les épisodes thymiques dans l'évolution des troubles affectifs. De cela découle la possibilité d'une rémission de l'épisode qui légitime « théoriquement » celle d'une guérison de la maladie [16].

D'autre part, les limites et les ambiguïtés dans l'approche de la notion de rémission ont conduit certains auteurs à proposer des définitions plus consensuelles, ceci afin d'optimiser des stratégies thérapeutiques pharmacologiques. Parmi eux, un groupe d'experts dirigé par J.M. Kane en 2003 [19] ont ainsi retenu certains indicateurs de rémission prenant en compte non seulement des indicateurs symptomatiques mais aussi des indicateurs fonctionnels, leur sévérité et la durée de l'amélioration. Ils distinguent ainsi la rémission fonctionnelle (« *recovery* ») plus proche de la guérison de la simple rémission symptomatique. La rémission fonctionnelle reste, dans l'esprit des cliniciens, associée à un niveau symptomatique persistant mais modéré et non envahissant, n'entraînant pas de souffrance chez le patient et permettant de recouvrir des capacités fonctionnelles et d'interactions sociales, et ce pour une période d'au moins 1 an. Cela n'est cependant pas la disparition totale et définitive des symptômes et de leurs conséquences qui serait alors qualifiée de guérison.

N. Andreasen et al. en 2005 [20] confirment ces données mais aussi l'importance de l'approche dimensionnelle pour définir la rémission et le rapprochement conceptuel entre schizophrénie et troubles affectifs. Les auteurs rappellent l'attention croissante portée à une approche neurodéveloppementale où les troubles cognitifs tiennent une place de plus en plus prépondérante dans la compréhension physiopathologique de la schizophrénie et comme facteur prédictif de son évolution.

Ajoutons enfin que la place grandissante faite à la notion de rémission des troubles dans la compréhension de l'évolution de

la schizophrénie est aussi liée à l'évolution des connaissances épidémiologiques et des données d'observation recueillies dans les études catamnestiques.

## ■ Données épidémiologiques

### Disparité des différentes études

Depuis les premières descriptions de la schizophrénie jusqu'à nos jours, de nombreux auteurs se sont penchés sur le cours évolutif de cette pathologie.

Dans la première moitié du XX<sup>e</sup> siècle, des études rétrospectives et prospectives de cohortes de tailles très variables portent sur des patients recrutés selon des critères divers, soit à la suite d'un premier épisode psychotique, soit d'un épisode index, soit en phase de stabilisation. Les critères de suivi, tant de la symptomatologie que du niveau de fonctionnement sont eux aussi hétérogènes, ce qui rend souvent difficile la comparaison des résultats. Angst [21] critiquait pour ces raisons les enseignements que l'on peut tirer des études européennes anciennes, et proposait de se référer dans de futures études à des classifications multiaxiales ou multidimensionnelles.

Les études plus récentes utilisent en effet les classifications internationales (DSM, CIM, ICD), des outils standardisés pour évaluer tant la symptomatologie que le fonctionnement global, psychosocial, voire cognitif. Les plus utilisés sont la PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale), la CGI (Clinical Global Impression), la GAS (Global Assessment Scale) ; sont également pris en compte le nombre des réhospitalisations, la poursuite d'un traitement médicamenteux, et certaines variables sociodémographiques. De nombreuses études se penchent sur les taux de rémission partielle ou complète de la maladie, ainsi que sur la guérison, avec des critères plus ou moins stricts (Tableau 1).

Tignol [22] en 1991, a repris les anciennes études prospectives et rétrospectives, comme celles de Kraepelin, de Bleuler, ou encore l'IOWA 500 [7, 23, 24].

De Sisto [25] compare deux cohortes (Maine et Vermont) de 269 patients chacune (dont 190 schizophrènes) réévalués après plus de 30 ans, l'une (Vermont) ayant bénéficié d'un programme ambitieux de réhabilitation psychosociale mis en place pour accompagner une désinstitutionnalisation active, l'autre (Maine) d'une prise en charge plus traditionnelle.

Parmi les études prospectives plus récentes, la plus importante est celle de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) [26], débutée en 1973 et se déroulant sur 25 ans. Elle porte sur 1633 patients, dont environ deux tiers de schizophrènes, regroupés dans 18 cohortes réparties dans le monde entier (14 d'incidence et 4 de prévalence), tant dans des pays développés que dans des pays en voie de développement. Trois quarts des sujets de l'échantillon initial ont pu être retrouvés. Cette étude regroupant en fait trois études, a utilisé des outils d'évaluation standardisés pour les symptômes et le niveau de fonctionnement, ainsi que les critères de Bleuler pour pouvoir se comparer aux études plus anciennes.

Les autres études prospectives [27-31] portent sur des cohortes de taille beaucoup plus modeste.

Certaines études rétrospectives ciblent des populations particulières : jeunes schizophrènes à début précoce [32, 33], schizophrènes âgés institutionnalisés [34].

Lauronen [35] propose en 2001 une approche différente, grâce aux registres nationaux, à partir de la cohorte des individus nés en 1966 dans le Nord de la Finlande, et évalue ainsi 59 schizophrènes et 12 patients du spectre schizophrénique à l'âge de 35 ans, soit après 3 à 18 ans d'évolution.

### Différents types d'évolution

Au vu des résultats, la schizophrénie apparaît comme une pathologie d'évolution sévère, mais des rémissions, voire des guérisons, sont possibles.

Kraepelin rapportait 2,6 % de guérisons totales et durables et 13 % de rémissions temporaires.

Les études de ses successeurs ont été synthétisées par Tignol [22]. Certaines ayant débuté avant la découverte des

neuroleptiques semblent retrouver des évolutions paradoxalement meilleures (autour de 50 % d'évolution favorable), mais les critères de diagnostic sont probablement en cause. Une réévaluation récente de la cohorte de Bleuler [36] rediagnostiquait 30 % de ses schizophrènes comme des troubles affectifs ou schizoaffectifs, dont le pronostic est meilleur.

Il est important de préciser que dans beaucoup d'études, les cohortes sont constituées de patients ayant des troubles psychiatriques sévères, la schizophrénie en constitue généralement la catégorie diagnostique la plus fréquente mais le groupe de ces sujets schizophrènes n'est pas toujours individualisé pour tous les résultats. Dans tous les cas où il l'est, ce groupe a toujours un fonctionnement plus altéré, un pronostic évolutif plus sévère, et un moindre taux de rémissions et de guérison que tous les autres troubles mentaux.

L'étude de l'OMS [26] montre une évolution assez favorable puisque environ la moitié du groupe des patients schizophrènes présentent soit une guérison symptomatique soit un niveau de fonctionnement correct. Cependant, seuls 37,8 % présentent une guérison symptomatique et un bon fonctionnement et si l'on exclut les patients ayant rechuté dans les 2 dernières années, il ne reste plus que 16,3 % de bonnes évolutions. Cette étude montre, surtout, la relative stabilité de l'évolution après les 2 premières années. Cependant 16 à 18 % des patients ayant montré une mauvaise évolution initiale présentent des améliorations, voire une guérison tardive, que d'autres auteurs ont également retrouvées [29]. Enfin, 1/6 de la cohorte peut être considéré comme complètement guéri, c'est-à-dire n'ayant plus besoin d'aucun traitement.

Dans l'étude de De Sisto, c'est la cohorte du Vermont qui montre la meilleure évolution avec 55 % de patients asymptomatiques, autonomes, peu ou pas handicapés socialement mais les schizophrènes y étaient mélangés au sein de la cohorte avec d'autres troubles psychiatriques [25].

L'étude de Lauronen, utilisant des critères de guérison particulièrement stricts, ne retrouve qu'une seule guérison complète dans le groupe des sujets schizophrènes (soit 1,7 %) et une seule guérison partielle (1,7 %) contre respectivement 25 % et 16,7 % dans le groupe des troubles du spectre de la schizophrénie [35].

Le concept de guérison est cependant à considérer avec précaution au regard de l'évolution à très long terme, des rechutes après 10 ans de schizophrènes « guéris » ayant été observées [35].

L'évolution de la schizophrénie se caractérise bien souvent par une succession d'épisodes pathologiques entrecoupés d'intervalles libres de plus ou moins bonne qualité et dans l'étude d'Harrow [29], 40 % du groupe des schizophrènes ont eu au moins un épisode de rémission (durant au moins 1 an) tout au long des 15 années de l'étude. Dans d'autres cas, l'évolution est plus défavorable.

La surmortalité des patients schizophrènes est montrée par l'étude de l'OMS. Elle touche 13 des 18 cohortes, avec des taux de surmortalité (SMR) par rapport à la population générale de 2 à 9. Les huit pays ayant les SMR les plus élevés sont tous des pays développés, la surmortalité y est généralement due au suicide qui touche plutôt les hommes jeunes, alors que dans les pays en voie de développement la surmortalité est plutôt féminine et liée à des causes naturelles [26].

## Facteurs influençant le cours évolutif des troubles schizophréniques

Malgré la découverte des neuroleptiques, la schizophrénie reste donc une maladie d'évolution chronique au pronostic fonctionnel plutôt défavorable, notamment lorsque son début est précoce, et se fait sur un mode insidieux [26, 32].

La sévérité initiale des symptômes positifs n'est pas repérée généralement comme péjorative, en dehors de certains auteurs [37].

En revanche, l'importance et l'intensité de la symptomatologie négative, ainsi que du syndrome déficitaire à l'évaluation

**Tableau 1.**

Principales études épidémiologiques récentes sur l'évolution des troubles schizophréniques.

Auteurs Année Type études	Durée moyenne du suivi	Nombre de patients	Critères diagnostiques	Critères d'évolution	Critères de rémission, guérison	Prédicteurs à long terme	Résultats pour les schizophrènes
Breier 1991 NIMH Prospective	2 à 12 ans (6 en moyenne)	58	RDC	BPRS, SANS LOF, GAS Nombre de réhospitalisations		Réponse aux NL Âge jeune	20% bonne 2 % GAS>61 70 % réhospi- talisation 38 % tentatives de suicide
Harrison 2001 WHO Prospective multicentrique	25 et 15 ans	1633 2/3 schizophrènes en 18 cohortes dont 14 d'incidence, 4 de prévalence	ICD 8 ou 9 Feighner	<i>Symptômes</i> : PSE, SANS, PIRS-2 <i>Fonctionnement</i> : DAS, GAF-D et S <i>Cours évolutif</i> : LCS <i>Critères de Bleuler</i>	<i>Larges</i> : - absence de troubles selon Bleuler - GAF-D>60 <i>Étroits</i> : - idem + pas d'hospitalisation dans les 2 dernières années	Évolution à 2,5 ans Variable géographique Assurance maladie Implication de la famille Drogue, alcool Âge à l'entrée Affects émoussés	Bonne évolution : 37,8% si critères larges 16,3% si critères étroits
De Sisto 1995 Maine et Vermont Rétrospective	32 ans	269 dont 190 schizophrènes dans chacune des 2 cohortes	DSM III ou IV rétrospectif	<i>Fonctionnement</i> : VCQ-C, GAS, CAS, MMSE <i>Travail</i>	Travail, vie indépendante, peu de gêne sociale, asymptomatique	Âge jeune Court séjour hospitalier Niveau socioéducatif initial Réhabilitation active	Vermont : 68 % GAS>61 35 à 60 % travail Maine : 49 % GAS>61 12 à 30 % travail
Möller 2002 Prospective Münich	15 ans	305 dont 128 schizophrènes	ICD 9	AMDP 81 PANSS, SANS CGI, GAS Nombre et durée des réhospitalisations		Symptômes négatifs à l'entrée	34% GAS<51
Harrow 2005 Prospective Chicago	15 ans	274 dont 64 schizophrènes	DSM III	<i>Symptômes</i> : SADS HFI <i>Fonctionnement</i> : LKP, GAS, S-CS (Strauss et Carpenter) <i>Réhospitalisation</i>	<i>Rémission</i> : 1 an sans symptômes + et - et bon fonctionnement social	Sexe F QI élevé Bon fonctionnement prémorbide DUP	41% ont au moins 1 rémission 19 % en rémission lors des évaluations
Pillmann et Marneros 2005 Prospective	7 ans	84 dont 42 schizophrènes 42 BDA	ICD 10	Nombre de réhospitalisations GAS	<i>Rémission</i> : Pas de réhospitalisation depuis 2 ans GAS>70 Pas de médicaments		Pas de rémission complète Baisse significative à la GAS : de 66 à 58,6
Di Michele 2004 Prospective	3 ans	40 schizophrènes stabilisés	ICD 10 DSM IV	<i>Symptômes</i> : PANSS, CGI <i>Fonctionnement</i> : LSP Nombre de réhospitalisations		Intensité des symptômes + et - à l'entrée Alcoolisme Obésité Compliance aux médicaments Travail	1/2 réhospitalisation
Röpcke 2005 Rétrospective	15 ans	55 schizophrènes à début précoce (16 ans)	ICD 9 DSM IV	PANSS, CGI, GAS Nombre de réhospitalisations Travail	<i>Rémission</i> : Plus de symptômes CGI ≤ 2	Début insidieux Mauvais ajustement social prémorbide Symptômes négatifs	51% GAS<51 85 % au moins 1 réhospitalisation 8 % CGI≤2 56 % CGI 3-4 36 % CGI 6-8
Lauronen 2005 Rétrospective	35 ans	59 schizophrènes 12 troubles schizophréniformes	DSM III-R	PANSS, CGI SOFAS Nombre de réhospitalisations	Guérison complète : CGI = 1 PANSS ≤ 36 et tous les items ≤ 2 SOFAS ≥ 71 Pas d'hospitalisation depuis 2 ans Pas de médicaments ou doses faibles Travail Guérison partielle : CGI = 2 PANSS ≤ 36 SOFAS ≥ 61 Pas d'hospitalisation depuis 2 ans		<i>Guérison complète</i> : 1,7% <i>Guérison partielle</i> : 1,7%

N.B : GAS est le sigle de la Global Assessment Scale, évaluant le fonctionnement global de l'individu sur une échelle de 1 à 100 ; CGI est le sigle d'une autre échelle de fonctionnement global, la Clinical Global Impression (Guy W. ECDEU. *Assessment Manual for Psychopharmacology*. National Institute of Mental Health Ed., 1976).



initiale sont prédictifs d'une évolution plus négative tant sur le plan fonctionnel (autonomie, insertion socioprofessionnelle) que symptomatique [28, 37, 38].

À l'inverse, un bon niveau de fonctionnement prémorbide est souvent retrouvé corrélé positivement à l'évolution, de même que le quotient intellectuel (QI), le niveau d'études élevé, ou la qualité de l'insertion socioprofessionnelle [25, 29, 32].

Ceci dessine donc un profil particulier de patients schizophrènes à début précoce, insidieux, par un syndrome déficitaire, ce profil pouvant constituer un sous-groupe d'évolution défavorable.

En revanche, d'autres facteurs sont d'interprétation plus difficile : le sexe féminin est parfois retrouvé prédictif d'une meilleure évolution en termes d'adaptation sociale [25, 29], mais les schizophrènes âgés ayant une évolution péjorative sont plus souvent des femmes [34].

Parmi les facteurs liés à l'environnement et aux comorbidités, l'abus de drogues et d'alcool est reconnu comme facteur d'évolution défavorable et favorise les rechutes [26, 31, 39], de même que l'intensité du stress dans l'environnement et le niveau élevé d'expression émotionnelle dans l'entourage [40], ceci justifie des approches ciblées de ces problèmes.

Cependant un des enseignements les plus frappants de la très vaste étude de l'OMS est l'existence de disparités importantes entre les différentes cohortes selon leur origine géographique, les pronostics fonctionnels semblent meilleurs dans les pays en voie de développement [38, 41, 42]. Les taux d'insertion professionnelle y sont plus élevés alors que la protection sociale y est moindre et les malades sont plus souvent pris en charge au sein des familles.

De nombreuses études ont montré l'impact favorable des traitements médicamenteux antipsychotiques sur le cours évolutif des schizophrénies [27], et l'augmentation constamment retrouvée du risque de rechute en cas de mauvaise observance [39]. D'autres prises en charges thérapeutiques influencent le cours évolutif de la maladie, notamment les programmes de réhabilitation psychosociale qui semblent pouvoir améliorer l'insertion socioprofessionnelle [25], ou les thérapies cognitivocomportementales.

Il faut rapprocher ces données de celles qui montrent que la sévérité et la durée de la psychose non traitée (DUP : *duration of untreated psychosis*) prédisent plutôt une mauvaise évolution [43-45], et surtout du fait que le cours évolutif de la maladie dans les 2 premières années est le meilleur prédicteur de l'évolution à long terme [26, 27, 30].

Ceci doit donc encourager une politique volontariste de dépistage et de traitement précoce, d'approches thérapeutiques combinées, et de maintien au long cours des programmes de soins et de réhabilitation en raison des rechutes tardives [35], mais aussi des améliorations tardives observées [26, 29].

## ■ Aspects cognitifs et neuroradiologiques

La recherche de déficits cognitifs prédictifs de l'évolution de la schizophrénie repose sur le postulat suivant : les différentes manifestations symptomatiques de la maladie impliquent des circuits neuronaux distincts, provoquant des dysfonctionnements dans le fonctionnement cérébral et rendant compte des symptômes schizophréniques, dont les déficits cognitifs [46, 47]. Il se dégage des données disponibles un consensus pour affirmer que la schizophrénie est toujours accompagnée de déficits cognitifs, très variables aussi bien dans leur nature que dans leur intensité. Tous les domaines de la cognition peuvent être atteints, mais la mémoire épisodique, la fluence idéique et l'attention semblent les plus souvent touchés, tandis que les connaissances sémantiques et les capacités visuelles semblent les plus préservées. Les hypothèses les plus largement répandues sont celles d'une atteinte de certaines aires du cortex préfrontal, structures les plus en amont dans l'intégration des tâches cérébrales, et point de convergence de tous les circuits cérébraux importants [48]. Ces déficits cognitifs, une fois installés, semblent

devoir perdurer dans le temps, ce constat étant valable pour les patients chroniques aussi bien que pour les patients en épisode inaugural [49-56].

## Caractères prédictifs des anomalies cognitives

Plusieurs études retrouvent une corrélation entre certains déficits cognitifs et des patterns évolutifs. Pour Green (2000), le fonctionnement social semble prédit par les déficits de la mémoire verbale secondaire, de la capacité à la résolution de problème et de la fluence verbale, tandis que les troubles de la vigilance et de la mémoire verbale secondaire semblent prédire une moins bonne capacité de résolution de problèmes sociaux [57]. Pour Milev et al. (2005), il semble exister un lien entre évolution globale, mémoire verbale et vitesse de traitement de l'information (ainsi qu'avec la présence de symptômes négatifs). L'attention (et les symptômes négatifs) semble un facteur prédictif du fonctionnement psychosocial global. La mémoire verbale prédirait la qualité des activités de loisirs. La qualité des relations interpersonnelles et des performances professionnelles serait prédite respectivement par mémoire et symptômes négatifs d'une part, attention et symptômes négatifs, d'autre part. Par ailleurs, les auteurs retrouvent un chevauchement dans l'explication de la variance entre déficits cognitifs et symptômes négatifs [58]. En effet, les résultats sont contradictoires sur la question de savoir si les déficits cognitifs sont prédictifs de l'évolution indépendamment des symptômes négatifs [50, 59] et nombre d'études tendent à démontrer un chevauchement (i.e : certains symptômes négatifs sont rattachés aujourd'hui aux troubles cognitifs). Cependant d'un point de vue clinique, plusieurs éléments plaident en faveur d'une relative indépendance des déficits par rapport aux symptômes. En effet, des études ont montré que les déficits cognitifs précèdent souvent, sinon toujours, la maladie [60, 61]. Par ailleurs, les traitements qui agissent efficacement sur les symptômes positifs restent, aussi bien pour les neuroleptiques classiques que pour les antipsychotiques de deuxième génération, relativement inopérants sur les déficits cognitifs [62-64]. Des résultats sur les apparentés sains et en particulier les paires de jumeaux monozygotes, montrent eux aussi des déficits cognitifs significatifs, non accompagnés de symptômes schizophréniques apparents.

Devant l'hétérogénéité des atteintes mesurables et des méthodologies à employer, les autorités sanitaires aux États-Unis ont lancé des programmes en vue de l'obtention d'un consensus dans le domaine de la recherche des troubles cognitifs prédictifs (MATRICS et TURNS) ; ils se sont basés pour cela sur les sept catégories déficitaires les plus souvent citées dans la littérature depuis 1990 : vitesse de traitement de l'information, attention/vigilance, mémoire de travail, apprentissage et mémoire verbale, apprentissage et mémoire visuelle, raisonnement et résolution de problème (aussi appelé dans certaines études : *executive functioning*) et cognitions sociales [65].

## Données neuroradiologiques

Dans le même esprit que la recherche de facteurs cognitifs prédictifs de l'évolution de la maladie, de plus en plus de données sont publiées en neuro-imagerie. Peu de données fiables sont cependant disponibles dans la littérature. En effet, les techniques d'imagerie, et en particulier d'imagerie fonctionnelle, ne sont utilisées dans le domaine de la schizophrénie que depuis une quinzaine d'années. Les méthodes non fonctionnelles consistent en la mesure des volumes des différentes structures cérébrales et l'anomalie la plus stable semble être une atrophie hippocampique. Cependant, il semble exister une supériorité de la neuro-imagerie fonctionnelle sur ces simples mesures de volumes, en termes de sensibilité et de spécificité [66]. Ces méthodes sont l'imagerie par résonance magnétique (IRM) fonctionnelle, par laquelle sont visualisés les flux sanguins régionaux cérébraux, et le *single photo emission computed tomography* (SPECT) et le *positron emission tomography* (PET)-scan qui permettent de visualiser le métabolisme du

glucose ou encore l'activité des récepteurs neuronaux, dopaminergiques ou sérotoninergiques. Les mesures sont effectuées chez des sujets au repos ou en train d'effectuer des tâches cognitives.

Dans le cadre d'études transversales, les résultats montrent des différences fonctionnelles très nettes entre schizophrènes et sujets sains, en particulier une anomalie du fonctionnement des lobes frontaux, des ganglions de la base, des lobes temporaux, et surtout de l'hippocampe. Ces anomalies du fonctionnement frontal rendraient compte des déficits cognitifs préfrontaux bien décrits dans la schizophrénie. Le métabolisme altéré des ganglions de la base semble appuyer l'hypothèse dopaminergique du trouble. Quant aux anomalies de fonctionnement des lobes temporaux, de l'hippocampe et des connexions temporo-lobiques, elles rendraient compte des déficits mnésiques et des hallucinations [67].

Quant aux études longitudinales, la revue de la littérature la plus complète (Davis, 2005) [68], présente 21 études, à partir desquelles quelques conclusions générales semblent pouvoir se dessiner : les antipsychotiques plus que les neuroleptiques classiques semblent provoquer une baisse d'activité corticale et une augmentation d'activité dans les ganglions de la base ; ces changements vont souvent dans le sens d'une normalisation de l'imagerie fonctionnelle cérébrale chez les patients schizophrènes. Cependant, on manque de recul, et aussi bien les biais méthodologiques nombreux que la difficulté à comparer entre elles les différentes études disponibles rendent sujette à caution la corrélation entre imagerie et pronostic clinique [68].

En conclusion, si la neuro-imagerie fonctionnelle constitue une voie très prometteuse dans la recherche de critères prédictifs de l'évolution chez le sujet schizophrène, elle ne permet pas encore pour l'instant d'atteindre cet objectif.

## ■ Aspects neurobiologiques et neuropharmacologiques

### Facteurs neurobiologiques

Au cours des 20 dernières années, la recherche sur l'étiologie de la schizophrénie s'est orientée essentiellement vers les facteurs de risque génétiques et biologiques.

La composante génétique de la schizophrénie est désormais clairement établie. La majorité des publications s'accorde sur une composante génétique complexe interagissant avec des facteurs environnementaux biologiques, psychologiques et sociaux. Le modèle génétique le plus probable serait un modèle polygénique et multifactoriel, avec un seuil au-delà duquel la maladie ferait son apparition : dans ce modèle un ou plusieurs gènes confèreraient une prédisposition à la maladie, cette prédisposition étant elle-même peut-être influencée par l'environnement.

Plusieurs notions illustrent le rôle des facteurs génétiques. La première fait référence à la notion de « susceptibilité » ou « vulnérabilité » génétique, c'est-à-dire de facteurs génétiques interagissant avec d'autres facteurs, par exemple, environnementaux. La deuxième renvoie à la notion d'« héritabilité », c'est-à-dire le poids des facteurs génétiques ou la variance expliquée par les facteurs génétiques. Enfin, la dernière notion est représentée par les études d'agrégation familiale, de jumeaux et d'adoption qui permettent d'explorer l'influence des facteurs génétiques, familiaux et environnementaux.

Les études d'antécédents familiaux, malgré le biais potentiel lié à l'anamnèse, montrent un risque global dans la fratrie d'un individu atteint de 10 %, augmentant lorsque l'un des apparentés au premier degré est atteint.

Les études de jumeaux montrent une concordance plus élevée chez les monozygotes que chez les dizygotes. Ainsi, le taux de concordance pour la pathologie dans les paires de jumeaux monozygotes avoisine 50 %. Ce chiffre témoigne à la fois d'implications génétiques mais aussi du poids important de l'environnement : comme le souligne M.-O. Krebs, à patrimoine génétique identique, le risque de développer la maladie est éloigné de 100 % [69]. Il existe cependant une grande hétérogénéité des taux de concordance d'une étude à l'autre, alors que

l'héritabilité semble assez fixe entre 40 et 60 %. Cette hétérogénéité des estimations renverrait ainsi à l'hétérogénéité de la pathologie schizophrénique.

Les études d'adoption comparant des apparentés biologiques et adoptifs de sujets adoptés devenus schizophrènes à des sujets adoptés non schizophrènes mettent en évidence la primauté des antécédents familiaux biologiques vis-à-vis des antécédents familiaux éducatifs.

Quant aux gènes candidats, les études restent décevantes, la liste des gènes impliqués au moins une fois dans une étude étant considérable, bien que certains soient retrouvés plus fréquemment [70]. Des gènes - ou plus généralement des régions chromosomiques - sont dits candidats lorsqu'ils sont susceptibles d'être impliqués dans l'étiologie de certaines dimensions de la maladie. On peut citer à titre d'exemple, l'association entre différents variants alléliques de la COMT, enzyme de dégradation des monoamines et un test cognitif explorant des fonctions exécutives (test du Wisconsin) [70].

Sur un plan physiopathologique, le principal neurotransmetteur incriminé demeure la dopamine, même si d'autres hypothèses impliquent la sérotonine, l'acétylcholine ou des neuropeptides. Les gènes impliqués au niveau de la synthèse, de la libération, du transport, de la dégradation de la dopamine et des récepteurs dopaminergiques, constituent donc autant de gènes candidats de premier plan dans la recherche de gènes de susceptibilité à la schizophrénie. Pour autant, les travaux impliquant des dysfonctionnements de la transmission glutamatergique en interaction avec le système dopaminergique ont un avenir prometteur et tiennent compte de l'importance de la régulation dopaminergique [71].

Par ailleurs, la composante génétique de la schizophrénie est très probablement à la fois hétérogène (mutations sur différents gènes produisant le même effet), polygénique (plusieurs gènes impliqués dans le trait pathologique), épistatique (interaction non additive entre gènes) et épigénétique (répétition instable de triplets ou phénomène d'empreinte parentale, par exemple). C'est pourquoi les recherches sur les composantes génétiques de la schizophrénie s'appuient sur une définition précise des phénotypes des patients et la diminution de la complexité génétique par la sélection de populations isolées dans lesquelles la variabilité génétique est censée être moindre [72].

L'étude de ces facteurs génétiques, notamment la caractérisation de facteurs de vulnérabilité pour la schizophrénie a ouvert la voie à de nombreux travaux de recherche, notamment avec le repérage et l'exploitation de marqueurs phénotypiques liés à la vulnérabilité. Ces études ont permis de mettre en évidence, chez certains des apparentés sains de patients schizophrènes, l'existence de tels marqueurs de vulnérabilité, en l'absence de toute pathologie psychotique. Des marqueurs de vulnérabilité ont été décrits dans le domaine des troubles neurocognitifs, de l'imagerie cérébrale, de l'électrophysiologie ; certains traits de personnalité, notamment ceux qui constituent la personnalité schizotypique sont aussi considérés comme des marqueurs de vulnérabilité [69]. Zubin et Spring intègrent la notion de facteurs de stress comme facteurs révélant ou précipitant une vulnérabilité latente [73]. Plusieurs types d'indicateurs de vulnérabilité sont distingués : des indicateurs de vulnérabilité stables ou facteurs « trait », des facteurs de vulnérabilité médiateurs, moins stables variant avec la symptomatologie psychotique, enfin des indicateurs épisodiques qui existent seulement durant les épisodes [74]. Cependant, de nombreuses questions demeurent en ce qui concerne l'héritabilité des marqueurs de vulnérabilité et de leurs liens supposés avec le support génétique impliqué dans les troubles schizophréniques. La variabilité de ces marqueurs dans le temps, comme sur un plan étiologique (vulnérabilité génétique et environnementale), ne doit pas non plus occulter la notion de facteurs protecteurs, quelle qu'en soit l'origine. L'importance du repérage de ces différentes vulnérabilités pourrait offrir l'opportunité d'une grille de lecture dans le domaine de la détection précoce et des perspectives descriptives et thérapeutiques sur les facteurs pronostiques de la schizophrénie.

## Données pharmacologiques - apports thérapeutiques

Qu'elles soient génétiques ou neurodéveloppementales, les hypothèses étiopathogéniques mettent l'accent sur les dysfonctionnements des neurotransmetteurs cérébraux. Les avancées dans ce domaine sont importantes à considérer dans une perspective thérapeutique. L'hypothèse initiale d'une simple hyperactivité dopaminergique dans la physiopathologie de la schizophrénie a laissé place à l'élaboration de modèles plus complexes [75].

Cette théorie dopaminergique a évolué au cours des dernières années en faveur d'un déséquilibre de la transmission dopaminergique [76]. Une activité hyperdopaminergique dans certaines régions cérébrales (mésolimbiques), pourrait être à l'origine de symptômes positifs et une diminution de la transmission de dopamine dans d'autres régions (mésocorticales), à l'origine de symptômes négatifs [77].

De nouveaux modèles explorent les interactions entre les neurotransmetteurs et impliquent les systèmes sérotoninergique, glutamatergique, GABAergique et noradrénergique [78].

Les dysfonctionnements dans la régulation et les modulations de ces différents systèmes offrent de nouvelles perspectives fournissant des cibles potentielles d'interventions thérapeutiques. Le développement de molécules antipsychotiques dites atypiques s'inscrit dans cette évolution des conceptions et permet de nouvelles attentes quant au traitement et à l'évolution de la maladie. Ces molécules offriraient un profil d'efficacité plus large pour les symptômes négatifs, voire cognitifs et présenteraient un profil de tolérance différent des neuroleptiques classiques. Parmi les données les plus récentes sur un plan pharmacologique, citons des mécanismes d'action qui pourraient annoncer des antipsychotiques de « troisième génération », notamment celui d'agoniste partiel. Un agoniste partiel a la particularité de se comporter tantôt comme un agoniste tantôt comme un antagoniste fonctionnel selon la quantité de neurotransmetteurs endogènes présente. Ces données succinctes méritent bien évidemment de plus amples développements, développements qui ne peuvent être abordés ici de façon détaillée.

Enfin, il faut souligner l'importance de la prise en charge précoce. R. Wyatt en recensant 22 études sur le traitement des premiers épisodes chez des patients schizophréniques, montre qu'un traitement antipsychotique précoce augmente la probabilité d'une évolution favorable à long terme et que l'interruption des thérapeutiques et la survenue de rechutes sont souvent associées à une moins bonne qualité de la récupération clinique [79]. Cependant, le temps écoulé entre l'émergence des premiers symptômes et l'accès aux soins est un point essentiel à considérer. Il peut parfois se chiffrer en plusieurs années. Le caractère indicible de l'expérience psychotique est un facteur mis en exergue à partir de l'interrogatoire des patients et de leurs familles [18].

Ainsi, le problème du traitement pharmacologique ne peut être considéré que dans un contexte global en tenant compte de l'individualité de chaque patient tant sur un plan psychopathologique que sur un plan psychosocial. Ceci revient à considérer le traitement médicamenteux comme indispensable mais non suffisant pour l'avenir du sujet. L'association à une approche thérapeutique psychodynamique tenant compte du moment évolutif des troubles présentés par le patient demeure fondamentale.

Ces éléments plaident en faveur de l'intérêt des recherches pluridimensionnelles, afin d'affiner les stratégies thérapeutiques permettant d'améliorer le cours évolutif de la pathologie schizophrénique.

## Conclusion

Aborder cette question de l'évolution conceptuelle des troubles schizophréniques est un véritable enjeu, tant sur un plan théorique que sur un plan pratique. L'évolution des recherches et des thérapeutiques en découle. Soulignons que les connaissances en psychiatrie ne peuvent rester entièrement

autonomes des conditions mêmes où un savoir s'élabore. Les aspects historiques des conceptions de l'évolution de la pathologie schizophrénique en sont une illustration. De même, les données issues de la recherche et de la clinique sont essentielles à une meilleure compréhension psychopathologique du cours évolutif de cette pathologie. De nombreux auteurs rappellent l'attention croissante portée à une approche neurodéveloppementale où les troubles cognitifs tiennent une place de plus en plus prépondérante comme facteurs prédictifs de son évolution.

Par ailleurs, la place faite à la notion de rémission et l'hétérogénéité évolutive des troubles est aussi liée à la progression des connaissances épidémiologiques. On dispose d'études dont les données nombreuses et solides ne dispensent pas de la poursuite de recherches au long cours.

Enfin, l'influence de nouvelles stratégies thérapeutiques incluant l'emploi de nouveaux médicaments antipsychotiques, d'une approche psychopathologique et psychosociale, conduit les cliniciens à réévaluer leurs objectifs thérapeutiques afin d'améliorer le pronostic d'une pathologie qui demeure encore aujourd'hui sévère et de longue durée.



## Références

- [1] Simonnot AL. *Hygiénisme et eugénisme au XX<sup>e</sup> siècle- A travers la psychiatrie française*. Paris: Seli Arslan; 1999 (192p).
- [2] Morel BA. *Traité des dégénérescences physiques, intellectuelles et morales de l'espèce humaine et des causes qui produisent ces variétés malades*. Paris: JB Baillière; 1857 (682-3).
- [3] Magnan V, Legrain M. *Les dégénérés, état mental et syndromes épidémiques*. Paris: Rueff; 1895.
- [4] Lanteri-Laura G. La chronicité dans la psychiatrie française moderne. *Ann Éco Soc Civil* 1972(n°3):555-6.
- [5] Pichot P. *Un siècle de psychiatrie*. Paris: éditions R Dacosta; 1983 (p. 71-85).
- [6] Kraepelin E. *Dementia praecox and paraphrenia, psychiatry*. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1919.
- [7] Bleuler E. *Dementia praecox ou groupe des schizophrénies*. Paris: EPEL; 1993.
- [8] Ey H. Formes évolutives. Rémissions. Formes terminales. Problème du pronostic des schizophrénies. *Encycl Méd Chir* (Elsevier SAS, Paris), Psychiatrie, 37-285-A-10, 1955.
- [9] Ey H. Neuroleptiques et services psychiatriques hospitaliers. *Confront Psychiatr* 1975;13:19-59.
- [10] American Psychiatric Association- DSM-III. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. Washington DC: American psychiatric Association; 1980.
- [11] American Psychiatric Association- DSM-IV. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. Washington DC: American psychiatric Association; 1994.
- [12] CIM 10 : *Classification Internationale des Maladies, chapitre V (10e révision)*. Genève: Organisation Mondiale de la Santé; 2000.
- [13] Llorca PM. *La notion de rémission dans l'évolution des psychoses schizophréniques*. *Inter Psy*. Paris: édition de L'Interligne; 1980 (p. 13-20).
- [14] Pascal JC. Quelles représentations de la rémission pour le psychiatre ? *Encephale* 2005;31:11-2.
- [15] Dalery J. De la dégénérescence mentale à la notion de vulnérabilité. *Confront Psychiatr* 2003;44:267-79.
- [16] Azorin JM. Évolution de la notion de rémission dans la schizophrénie. *Encephale* 2005;31:7-10.
- [17] Hardy-Baylé MC, Olivier V, Sarfati Y, Chevalier JF. Approches contemporaines de la clinique des troubles schizophréniques. *Encycl Méd Chir* (Elsevier SAS, Paris), Psychiatrie, 37-282-A-20, 1996 : 36p.
- [18] Petitjean F. Schizophrénies : actualités cliniques et thérapeutiques. *Encephale* 2003;29:9-13.
- [19] Kane JM, Leucht S, Carpenter D, Docherty JP. Expert consensus guideline series. Optimizing pharmacologic treatment of psychotic disorders. Introduction: methods, commentary, and summary. *J Clin Psychiatry* 2003;64(suppl12):5-19.
- [20] Andreasen NC, Carpenter Jr. WT, Kane JM, Lasser RA, Marder SR, Weinberger DR. Remission in schizophrenia: proposed criteria and rationale for consensus. *Am J Psychiatry* 2005;162:441-9.
- [21] Angst J. European long-term follow-up studies of schizophrenia. *Schizophr Bull* 1988;14:501-13.



- [22] Tignol J, Cazenave M, Auriacombe M. Évolution et pronostic des schizophrénies. *Encycl Méd Chir* (Elsevier SAS, Paris), Psychiatrie, 37-290-A-30, 1993 : 8p.
- [23] Huber G. The heterogeneous course of schizophrenia. *Schizophr Res* 1997;**28**:177-85.
- [24] Ciompi L. The natural history of schizophrenia in the long-term. *Br J Psychiatry* 1980;**136**:413-20.
- [25] De Sisto MJ, Harding CM, McCormick RV, Ashikaga T, Brooks GW. The Maine and Vermont three-decade studies of serious mental illness. I. Matched comparison of cross-sectional outcome II. Longitudinal course comparisons. *Br J Psychiatry* 1995;**167**:331-42.
- [26] Harrison G, Hopper K, Craig T, Laska E, Siegel C, Wanderling J, et al. Recovery from psychotic illness: a 156 and 25-year international follow-up study. *Br J Psychiatry* 2001;**178**:506-17.
- [27] Breier A, Schreiber JL, Dyer J, Pickar D. NIMH longitudinal study of chronic schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1991;**48**:239-46.
- [28] Möller HJ, Bottlender R, Gross A, Hoff P, Wittmann J, Wegner U, et al. The Kraepelinian dichotomy: preliminary results of a 15-year follow-up study on functional psychoses: focus on negative symptoms. *Schizophr Res* 2002;**56**:87-94.
- [29] Harrow M, Grossman LS, Jobe TH, Herbener ES. Do patients with schizophrenia ever show periods of recovery? A 15-year multi-follow-up study. *Schizophr Bull* 2005;**31**:723-34.
- [30] Pillmann F, Marneros A. Longitudinal follow-up in acute and transient psychotic disorders and schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2005;**187**:286-7.
- [31] Di Michele V, Bolino F. The natural course of schizophrenia and psychopathological predictors of outcome. *Psychopathology* 2004;**37**:98-104.
- [32] Röpcke B, Eggers C. Early-onset schizophrenia. A 15-year follow-up. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2005;**14**:341-50.
- [33] Asarnow JR. Childhood-onset schizotypal disorder: a follow-up study and comparison with childhood-onset schizophrenia. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2005;**15**:395-402.
- [34] Moriarty PJ, Lieber D, Bennett A, White L, Parrella M, Harvey PD, et al. Gender differences in poor outcome patients with lifelong schizophrenia. *Schizophr Bull* 2001;**27**:103-13.
- [35] Lauronen E, Koskinen J, Veijola J, Miettunen J, Jones PB, Fenton WS, et al. Recovery from schizophrenic psychoses within the northern Finland 1966 Birth Cohort. *J Clin Psychiatry* 2005;**66**:375-83.
- [36] Modestin J, Huber A, Satirli E, Malti T, Hell D. Long-term course of schizophrenic illness: Bleuler's study reconsidered. *Am J Psychiatry* 2003;**160**:2202-8.
- [37] Utena H. Studies on relapse, course and outcome of schizophrenia in Japan. *Psychiatry Clin Neurosci* 1996;**50**:45-9.
- [38] Wiersma D, Wanderling J, Dragomirecka E, Ganey K, Harrison G, An Der Heiden W, et al. Social disability in schizophrenia: its development and prediction over 15 years in incidence cohorts in six European centres. *Psychol Med* 2000;**30**:1155-67.
- [39] Ayuso-Gutierrez JL, del Rio Vega JM. Factors influencing relapse in the long-term course of schizophrenia. *Schizophr Res* 1997;**28**:199-206.
- [40] Butzlaff RL, Hooley JM. Expressed emotion and psychiatric relapse: A meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry* 1998;**55**:351-6.
- [41] Thara R. Twenty-year course of schizophrenia: the Madras longitudinal study. *Can J Psychiatry* 2004;**49**:564-9.
- [42] Hopper K, Wanderling J. Revisiting the developed versus developing country distinction in course and outcome in schizophrenia: results from ISoS, the WHO collaborative follow-up project. *Schizophr Bull* 2000;**26**:835-46.
- [43] Bromet EJ, Naz B, Fochtmann LJ, Carlson GA, Tanenberg-Karant M. Long-term diagnostic stability and outcome in recent first-episode cohort studies of schizophrenia. *Schizophr Bull* 2005;**31**:639-49.
- [44] Marshall M, Lewis S, Lockwood A, Drake R, Jones P, Croudace T. Association between duration of untreated psychosis and outcome in cohorts of first-episode patients: a systematic review. *Arch Gen Psychiatry* 2005;**62**:975-83.
- [45] Bottlender R, Sato T, Jäger M, Wegener U, Wittman J, Strauss A, et al. The impact of duration of untreated psychosis prior to first psychiatric admission on the 15-year outcome in schizophrenia. *Schizophr Res* 2000;**62**:37-44.
- [46] Strauss JS, Carpenter Jr. WT. The prediction of outcome in schizophrenia. II. Relationships between predictor and outcome variables: a report from the WHO international pilot study of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1974;**31**:37-42.
- [47] Heinrichs RW, Zakzanis KK. Neurocognitive deficit in schizophrenia: a quantitative review of the evidence. *Neuropsychology* 1998;**12**:426-45.
- [48] De Beaupaire R. Bases biochimiques et neurobiologiques de la psychiatrie. *Encycl Méd Chir* (Elsevier SAS, Paris), Psychiatrie, 37-040-A-10, 2005.
- [49] Bellack AS, Gold JM, Buchanan RW. Cognitive rehabilitation for schizophrenia: problems, prospects, and strategies. *Schizophr Bull* 1999;**25**:257-74.
- [50] Dickerson F, Boronow JJ, Ringel N, Parente F. Social functioning and neurocognitive deficits in outpatients with schizophrenia: a 2-year follow-up. *Schizophr Res* 1999;**37**:13-20.
- [51] Harvey PD, Moriarty PJ, Bowie C, Friedman JI, Parrella M, White L, et al. Cortical and subcortical cognitive deficits in schizophrenia: convergence of classifications based on language and memory skill areas. *J Clin Exp Neuropsychol* 2002;**24**:55-66.
- [52] Bilder RM, Goldman RS, Robinson D, Reiter G, Bell L, Bates JA, et al. Neuropsychology of first episode schizophrenia: initial characterization and clinical correlates. *Am J Psychiatry* 2000;**157**:549-59.
- [53] Jaeger J, Douglas E. Neuropsychiatric rehabilitation for persistent mental illness. *Psychiatr Q* 1992;**63**:71-94.
- [54] Stirling J, White C, Lewis S, Hopkins R, Tantam D, Huddy A, et al. Neurocognitive function and outcome in first-episode schizophrenia: a 10-years follow-up of an epidemiological cohort. *Schizophr Res* 2003;**65**:75-86.
- [55] Harvey PD, Silverman JM, Mohs RC, Parrella M, White L, Powchik P, et al. Cognitive decline in late-life schizophrenia: a longitudinal study of geriatric chronically hospitalized patients. *Biol Psychiatry* 1999;**45**:32-40.
- [56] Hutton SB, Puri BK, Duncan LJ, Robbins TW, Barnes TR, Joyce EM. Executive function in first-episode schizophrenia. *Psychol Med* 1998;**28**:463-73.
- [57] Green MF, Kern RS, Braff DL, Mintz J. Neurocognitive deficits and functional outcome in schizophrenia: are we measuring the "right stuff"? *Schizophr Bull* 2000;**26**:119-36.
- [58] Milev P, Ho BC, Arndt S, Andreasen NC. Predictive values of neurocognition and negative symptoms on functional outcome in schizophrenia: a longitudinal first-episode study with 7- year follow-up. *Am J Psychiatry* 2005;**162**:495-506.
- [59] Velligan DI, Mahurin RK, Diamond PL, Hazleton BC, Eckert SL, Miller AL. The functional significance of symptomatology and cognitive function in schizophrenia. *Schizophr Res* 1997;**25**:21-31.
- [60] Cornblatt B, Obuchowski M, Roberts S, Pollack S, Erlenmeyer-Kimling L. Cognitive and behavioral precursors of schizophrenia. *Dev Psychopathol* 1999;**11**:487-508.
- [61] Niendam TA, Bearden CE, Rosso IM, Sanchez LE, Hadley T, Nuechterlein KH, et al. A prospective study of childhood neurocognitive functioning in schizophrenic patients and their siblings. *Am J Psychiatry* 2003;**160**:2060-2.
- [62] Heydebrand G, Weiser M, Rabinowitz J, Hoff AL, DeLisi LE, Csernansky JG. Correlates of cognitive deficits in first episode schizophrenia. *Schizophr Res* 2004;**68**:1-9.
- [63] Nieuwenstein MR, Aleman A, de Haan EH. Relationship between symptom dimensions and neurocognitive functioning in schizophrenia: a meta-analysis of WCST and CPT studies. Wisconsin Card Sorting Test. Continuous Performance Test. *J Psychiatry Res* 2001;**35**:119-25.
- [64] O'Leary DS, Flaum M, Kesler ML, Flashman LA, Arndt S, Andreasen NC. Cognitive correlates of the negative, disorganized, and psychotic symptom dimensions of schizophrenia. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2000;**12**:4-15.
- [65] Nuechterlein KH, Barch DM, Gold JM, Goldberg TE, Green MF, Heaton RK. Identification of separable cognitive factors in schizophrenia. *Schizophr Res* 2004;**72**:29-39.
- [66] Sharma T. Insights and treatment options for psychiatric disorders guided by functional MRI. *J Clin Invest* 2003;**112**:10-8.
- [67] Weinberger DR. On localizing schizophrenic neuropathology. *Schizophr Bull* 1997;**23**:537-40.
- [68] Davis CE, Jeste DV, Eyler L. Review of longitudinal functional neuroimaging studies of drug treatments in patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 2005;**78**:45-60.
- [69] Krebs MO. *Concept de vulnérabilité appliqué aux troubles schizophréniques*. Paris: Masson-Acanthe; 2003 (p. 49-55).
- [70] Gorwood P, Dubertret C, Hamdani N. Schizophrénie et génétique : concepts et évidences. *Evol Psychiatr (Paris)* 2002;**67**:113-21.
- [71] Harrison PJ. The hippocampus in schizophrenia: a review of the neuropathological evidence and its pathophysiological implications. *Psychopharmacology (Berl)* 2004;**174**:151-62.
- [72] Laurent C, Albanèse V, De Chaldée M, Mallet J, Allilaire JF. Données génétiques de la schizophrénie. *Encycl Méd Chir* (Elsevier SAS, Paris), Psychiatrie, 37-285-A-16, 1993.



- [73] Zubin J, Spring B. Vulnerability: a new view of schizophrenia. *J Abnorm Psychol* 1977;**86**:103-26.
- [74] Nuechterlein KH, Dawson ME. A heuristic vulnerability/stress model of schizophrenic episodes. *Schizophr Bull* 1984;**10**:300-12.
- [75] Davis KL, Kahn RS, Ko G, Davidson M. Dopamine in schizophrenia: a review and reconceptualization. *Am J Psychiatry* 1991;**148**:1474-86.
- [76] Fredmann R. Schizophrenia. *N Engl J Med* 2003;**349**:1738-49.
- [77] Tamminga CA, Carlsson A. Partial dopamine agonists and dopaminergic stabilizers, in the treatment of psychosis. *Curr Drug Targets CNS Neurol Disord* 2002;**1**:141-7.
- [78] Fleischaker WW. New developments in the pharmacotherapy. *J Neural Transm* 2003;**64**:105-17 [suppl].
- [79] Wyatt RJ. Neuroleptics and the natural course of schizophrenia. *Schizophr Bull* 1991;**17**:325-51.

A.-L. Simonnot, Psychiatre des Hôpitaux (anne-laure.simonnot@wanadoo.fr).  
 N. Gluck-Vanlaer, Psychiatre des Hôpitaux.  
 K. Abe, Assistant des Hôpitaux.  
 Association de Santé Mentale du XIII<sup>e</sup>, 11, rue Albert-Bayet, 75013 Paris, France.

A.-S. Caillat, Psychiatre.  
 3, rue Lamblardie, 75012 Paris, France.

P. Auby, Psychiatre.  
 96, rue Chardon-Lagache, 75016 Paris, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Simonnot A.-L., Gluck-Vanlaer N., Abe K., Caillat A.-S., Auby P. Actualité des données sur les modalités évolutives de la schizophrénie. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Psychiatrie, 37-282-A-10, 2007.

Disponibles sur [www.emc-consulte.com](http://www.emc-consulte.com)



Arbres  
décisionnels



Iconographies  
supplémentaires



Vidéos /  
Animations



Documents  
légaux



Information  
au patient



Informations  
supplémentaires



Auto-  
évaluations