



UNIVERSITE DU DROIT ET DE LA SANTE - LILLE 2
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2016

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Sémiologie et classifications statistiques internationales : l'exemple de
l'évolution de la schizophrénie.**

Présentée et soutenue publiquement le 27 mai 2016 à 18 heures
Au Pôle Formation
Par Anaïs Vaglio

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Pierre Thomas

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Guillaume Vaiva

Monsieur le Professeur Renaud Jardri

Directeur de Thèse :

Monsieur le Docteur Ali Amad

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

« Certaines personnes, à l'époque actuelle, sont disposées à nier l'utilité des classifications et à les considérer comme une œuvre stérile, qui nuit plus qu'elle ne sert à l'avancement de la science. Parler ainsi, c'est nier la nature essentielle de l'esprit humain et la tendance instinctive qui le porte, malgré lui à rapprocher les faits par leurs analogies, à les séparer par leurs différences, et qui l'oblige impérieusement à rechercher des lois générales, propres à lui servir de guide au milieu de la multiplicité des faits particuliers ».

Jules Falret, *Études cliniques sur les maladies mentales et nerveuses*, 1860.

TABLE DES MATIÈRES

I. Présentation historique et clinique de la schizophrénie.....	5
A. Historique.....	5
B. Définition actuelle de la schizophrénie	10
1. Symptômes positifs.....	15
2. Symptômes négatifs	17
3. Désorganisation	18
a) Pensée et langage	19
b) Comportement et affects	19
4. Troubles cognitifs	20
C. Formes cliniques de schizophrénie.....	20
D. Troubles anxieux et troubles de l'humeur	21
E. Troubles du spectre schizophrénique et concepts nosologiques voisins.....	22
F. Remarque à propos de la clinique et des classifications.....	23
II. Classifications.....	26
A. Contextes et évolution de la pensée, de la période antique au XX ^e siècle.....	26
1. Âge classique et siècle des lumières.....	28
2. Débats nosographiques du XIX ^e siècle	30
B. Classifications statistiques	33
1. Présentation	33
2. Critiques actuelles à l'égard des classifications statistiques internationales	38
III. Limites	42
A. Frontières de la catégorie schizophrénie	42
B. Hétérogénéité intrinsèque de la catégorie schizophrénie.....	45
IV. Évolution de la schizophrénie	51
A. Rappel méthodologique.....	52
1. Type d'études.....	52
2. Indicateurs	53
a) Des états terminaux de la maladie	53
b) Du cours évolutif	55
3. Historique.....	57
B. Résultats	59
1. États terminaux de la maladie.....	59
2. Étude des différentes phases de la maladie	63
a) Pré-morbide et prodromique.....	64
b) Âge et mode de début des troubles.....	65
c) Premiers symptômes spécifiques.....	66
d) Chronicisation	68
3. Sous-types de schizophrénie en fonction de l'évolution des troubles.....	69
a) Sous-types par trajectoires évolutives	69
b) Sous-types par regroupement de symptômes.....	70
4. Domaine symptomatique	71
a) Étude d'agrégations de classes.....	73
b) Études des dimensions symptomatiques	74
c) Dimensions symptomatiques en population générale	75
5. Domaine cognitif	78
6. Domaine fonctionnel	79

7. Différences transculturelles	81
8. Facteurs pronostiques.....	81
V. ILLUSTRATION CLINIQUE.....	84
A. Présentation.....	84
B. Cas cliniques	85
1. Patient 1	85
2. Patient 2	86
3. Patient 3	87
4. Patient 4	88
5. Patient 5	89
6. Patient 6	90
7. Patient 7	91
8. Patient 8	92
C. Tableaux	93
D. Discussion	94
VI. CONCLUSION	96
VII. ANNEXES.....	100
A. Texte cité en première page. Extrait de Jules Falret, Études cliniques sur les maladies mentales et nerveuses, 1860 (310).	100
B. Observations cliniques extraites de Masson, M., 24 textes fondateurs de la psychiatrie, Paris, 2013 (311)	101
1. La démence paranoïde, Dr J. Séglas, Médecin de l'hospice de Bicêtre, 1900.	101
2. Les psychoses à base d'interprétations délirantes, Sérieux et Capgras, 1909.	107
3. De la démence précoce des jeunes gens - Contribution à l'étude de l'hébéphrénie, par le Dr J. Christian, 1899.	114
VIII. BIBLIOGRAPHIE	119

RÉSUMÉ

Contexte : La schizophrénie a été décrite pour la première fois en 1898. Sa description s'est enrichie d'un savoir qui nous est transmis aujourd'hui à travers une sémiologie précise et très détaillée. L'évolution temporelle des troubles était un des principes classificateurs. L'avènement et l'imposition du modèle des classifications statistiques internationales n'a pas repris cette richesse sémiologique, ni la dimension évolutive dans ses catégories diagnostiques, les jugeant sources de biais. Pour autant, aujourd'hui ces classifications souffrent d'un manque de validité qui nuit à la progression de la recherche sur la schizophrénie. Les connaissances sur l'évolution des troubles sont relativement pauvres. Quelles sont les raisons historiques de cet antagonisme entre sémiologie détaillée et classifications internationales ? Peut-on améliorer les classifications statistiques ?

Résultats : Par l'illustration de l'hétérogénéité évolutive de la schizophrénie au travers de huit cas cliniques, nous constatons que s'il est impossible de rendre les classifications statistiques plus valides pour des raisons épistémologiques, des solutions existent pour palier à ce problème. En s'affranchissant un temps des catégories diagnostiques, et en abandonnant l'approche transversale des classifications statistiques, l'abord de la schizophrénie pourrait être longitudinal comme le faisaient les auteurs historiques, par la précision sémiologique et l'étude systématique de l'évolution. Cette angle de vue différent pourrait permettre de dessiner une nouvelle architecture des troubles schizophréniques.

INTRODUCTION

La clinique psychiatrique européenne est issue d'un long héritage d'observations de malades qui a contribué à l'élaboration d'une riche sémiologie des troubles mentaux. Les descriptions cliniques de Karl Ludwig Kahlbaum (1828-1899), Emil Kraepelin (1856-1926) ou Jules Falret (1824-1902) sont d'une grande précision et richesse sémiologique, à la fois par leurs détails mais aussi par leurs longues durées d'observation.

Les classifications statistiques sont nées d'une volonté et d'une nécessité de recensement statistique à des fins épidémiologiques. Construites pour être athéoriques, leur fiabilité a été privilégiée sur leur validité. Aujourd'hui, elles constituent un outil utile permettant un langage commun entre cliniciens, chercheurs et statisticiens mais qui limite l'expansion des connaissances. En effet, les nombreux travaux de recherche dans des domaines tels que la génétique, la neuroanatomie ou la neurobiologie n'ont pas pu apporter de compréhension satisfaisante à l'étiopathogénie des troubles, ni prédire la réponse aux traitements.

La catégorie diagnostique de la schizophrénie, par exemple, s'est vue depuis quelques années remise en question devant l'hétérogénéité clinique, biologique et génétique des personnes atteintes. En 2013, les solutions proposées pour résoudre la question de la faible validité des classifications internationales par les auteurs du DSM-5 paraissent insatisfaisantes.

Nous nous sommes demandés si ce savoir historique pouvait être intégré aux classifications actuelles.

Nous avons choisi d'étudier la problématique classificatoire sous un angle évolutif des troubles, en nous inspirant de Kahlbaum qui pensait qu'une maladie devait être définie par les différents stades de son évolution. La schizophrénie est un trouble fréquent, universel et observé depuis des millénaires. Cependant, les études recensées dans la littérature sur le cours évolutif de la schizophrénie sont difficilement comparables entre elles car elles n'utilisent pas les mêmes outils. Portant le plus souvent sur le pronostic à long terme de la maladie et de ses différentes issues possibles (rémission, rechute, guérison), elles s'intéressent rarement aux aspects cliniques fins tels que l'évolution au cours du temps du type ou du mécanisme délirant alors que ces derniers font pourtant toujours partie intégrante de l'examen clinique d'un patient schizophrène en Europe.

Après une présentation de la clinique de la schizophrénie et des classifications qui la concernent, nous exposerons les limites auxquelles sont confrontées la recherche en lien avec la définition de la schizophrénie par les classifications statistiques internationales. Nous nous intéresserons plus précisément à l'état des connaissances actuelles sur l'évolution de la schizophrénie. Puis, nous illustrerons notre propos par des observations cliniques, avant de conclure sur une possible intégration des données cliniques évolutives aux classifications actuelles.

I. Présentation historique et clinique de la schizophrénie

A. Historique

Le terme de schizophrénie est relativement récent au regard des descriptions anciennes. Arétée de Cappadoce, médecin grec exerçant à Alexandrie au I^{er} siècle décrit des cas évoquant notre schizophrénie dans ses descriptions de la manie et de la mélancolie : « il y en a d'autres dont la folie roule sur certaines idées extravagantes, comme celui s'imaginant être de brique, n'osant boire de peur de se détremper ; un autre se croyant être un vase avait la plus grande frayeur de tomber, de peur de se briser [...]. D'autres enfin fuient dans la solitude et s'entretiennent avec eux mêmes » (1). Bien plus tard, Philippe Pinel (1745-1826) et Jean-Etienne Esquirol (1772-1840) évoquent un « idiotisme accidentel ». Bénédict Augustin Morel (1809-1873), classe au chapitre de la stupidité cette entité dont il fait des descriptions déjà extrêmement précises : « la *suggestibilité*, la *stéréotypie* des attitudes des gestes et du langage, la *catatonie*, les grimaces et tics bizarres, le négativisme la manière étrange de marcher » (2).

Pour autant, l'individualisation de la schizophrénie telle qu'on la connaît aujourd'hui s'est vue plus tardivement grâce aux travaux de Kraepelin avec l'avènement de la démence précoce. Pour Pichot, « la schizophrénie est née [...] précisément le 27 novembre 1898. Ce jour-là, à l'occasion d'une réunion scientifique dans le cadre de la clinique psychiatrique universitaire de Heidelberg, Emil Kraepelin prononça une conférence intitulée : *Sur le diagnostic et le pronostic de la démence précoce*, qui fut publiée l'année suivante dans une revue psychiatrique allemande. Les principes qui y étaient définis furent systématisés dans la sixième édition de son traité en 1899, dont le chapitre consacré à la *Dementia Paecox*,

contient la première description classique de la démence précoce. » (3). À ce moment là, la maladie est déjà décrite comme d'évolution majoritairement péjorative, différenciée d'un trouble thymique ou d'une affection générale.

L'apport de Kahlbaum à la nosologie de la démence précoce est considérable. Contemporain de Wilhem Griesinger (1817-1868) partisan de la psychose unitaire, mais aussi de Morel ou de Jean-Pierre Falret (1774-1870) en France, il publie une première classification en 1863 dans laquelle il innove en proposant une distinction entre, d'une part, les « tableaux d'état » ou « constellation de symptômes », manifestations apparentes, partielles, élémentaires et transversales de la pathologie, et d'autre part, les « entités (ou processus) morbides », sous-jacents et inapparents (4). Il se base sur une analyse soignée de la symptomatologie à partir des méthodes des sciences naturelles. Il étudie l'évolution des troubles dans le temps, car il a dans l'idée que les évolutions divergentes permettront de différencier les maladies. Il offre une structure nouvelle au champ des pathologies mentales par leur qualification selon trois critères (nombre de facultés lésées, évolution et terminaison). Les *vesanias* sont des atteintes générales, de marche cyclique, aboutissant à une démence terminale et les *vecordias* des atteintes partielles qui ne touchent qu'une seule faculté mentale, d'évolution stable, avec fixité du tableau clinique et absence d'affaiblissement secondaire. Les *vesanias* et *vecordias* sont ensuite caractérisées en fonction de leur évolution ou de la fonction touchée : les *vesanias* sont divisées en *vesania acuta*, trouble aigu, *vesania typica* dans le prolongement de la psychose unitaire. La *vesania progressiva* reprend la paralysie générale des Français et la *vesania catatonica* deviendra la catatonie. Les *vecordias* sont subdivisées en *dysthymia* (touchant l'humeur, l'affectivité), *diastrephia* (touchant la volonté) et *paranoïa* (touchant l'intellect).

Kahlbaum catégorise également les maladies en fonction de l'âge de début et de leur évolution rapide vers la détérioration intellectuelle. Ainsi, la *paraphrenia hebetica*, future

hébéphrénie débute à l'adolescence tandis que la *paraphrenia senilis* ou *presbyophrenia* associe désorientation, amnésie, confabulation et fausses reconnaissances, avec un début à un âge avancé. Ewald Hecker (1843-1909) décrit plus précisément en 1871 la *paraphrenia hebetica* de son maître Kahlbaum (5) : « à la suite d'une phase mélancolique inaugurale, se déclenche un stade d'excitation maniaque, auquel succède un état spécial de faiblesse psychique, d'imbécillité ou de stupidité terminale. La symptomatologie associe troubles du langage et de l'écriture (répétitions, altérations du débit verbal, zézaiement, propos incohérents), troubles psychomoteurs (rires immotivés, maniérisme) et troubles du comportement (vagabondage, incapacité au travail). Les idées délirantes (persécution, hypocondrie) sont rares. Les propos, l'attitude générale, la conduite sont dominés par la niaiserie. La simulation doit être écartée. Le pronostic est très défavorable, beaucoup plus sombre que celui de la catatonie » (4).

En 1893, Kraepelin, dans la quatrième édition de son traité, distingue les troubles délirants selon le contenu et le mode de survenue des idées délirantes, reprenant les idées de Kahlbaum et de Hecker, et différencie de la démence précoce la catatonie de Kahlbaum et la démence paranoïde. Son principe classificateur repose sur les critères évolutifs de Kahlbaum et sur le substrat étiologique de Krafft-Ebing (qui a décrit le concept de dégénérescence). Des sujets différents parviennent tous plus ou moins rapidement à un état de détérioration mentale identique. Il met également en application les principes de classificatoires formulés en 1850 par Falret, puis en 1863 par Kahlbaum selon lesquels on doit suivre une hiérarchie d'observation, du symptôme au syndrome et à la maladie. Dans la sixième édition, il redéfinit la démence précoce comme une maladie unique pouvant prendre trois formes cliniques : hébéphrénique, catatonique et paranoïde (6) mais surtout, il sépare démence précoce et folie maniaque-dépressive.

En France, les critiques portent sur la conception trop large de la démence précoce.

Jules Séglas (1856-1939) précise la frontière nosographique entre démence précoce et paranoïde. La démence paranoïde doit être restreinte aux formes caractérisées par un affaiblissement précoce des facultés intellectuelles. Elle ne devrait pas inclure, contrairement à ce que propose Kraepelin, les pathologies dans lesquelles l'affaiblissement intellectuel survient de manière tardive et qui entrent plutôt dans le cadre des paranoïas avec démence vésanique.

En effet, parallèlement aux travaux allemands, les auteurs français ont décrit des mécanismes et des thèmes délirants. En 1871, Legrand du Saulle décrit le délire de persécution (7) et Foville le délire de grandeur. En 1882, Cotard décrit le délire de négation d'organe (8) et Bombarda le délire de jalousie en 1896. Certains individualisent des délires systématisés, sur la base des mécanismes sus-décrits, qu'ils différencient de la démence précoce. Sérieux et Capgras (1909) par exemple, décrivent le délire d'interprétation sur la base d'un mécanisme interprétatif prédominant, avec une évolution de la maladie spécifique (9). Dupré et Logre (1910) décrivent le délire d'imagination (10), et Ballet la psychose hallucinatoire chronique (1911) (11).

Probablement influencé par les critiques des auteurs français, Kraepelin va d'ailleurs à son tour identifier des formes intermédiaires qu'il nomme paraphrénies et dont il décrit quatre variétés : systématique, confabulante, expansive et fantastique.

La schizophrénie d'Eugen Bleuler (1857-1939) s'appuie sur la propre autocritique de Kraepelin selon laquelle la démence précoce n'est pas toujours de début précoce et son évolution pas toujours déficitaire. Il propose le terme de schizophrénie qu'il juge plus approprié car il signe un sous-tendu théorique physiopathologique selon lequel la maladie serait due à la rupture ou scission au sein du fonctionnement psychique. Bleuler pense qu'il n'existe pas une maladie unique mais un ensemble, appelé « groupe des schizophrénies », rassemblé par cette hypothèse étiologique commune (12). Il propose le concept de

désorganisation pour décrire la perte de cohérence globale entre la pensée, la vie affective et le comportement en s'inspirant des travaux de Philippe Chaslin (1857-1923) sur la discordance (13) et d'Erwin Stransky (1877-1962) sur l'ataxie intrapsychique. Il définit un ensemble de symptômes fondamentaux reflétant la désintégration de la vie psychique et la perte d'unité de la personnalité : les perturbations des associations (ou troubles du cours de la pensée), les perturbations de l'affectivité et l'ambivalence auquel il ajoute la perte du contact avec la réalité et la prédominance de la vie intérieure pour laquelle il introduit le terme d'autisme. Pour Bleuler, les hallucinations et les idées délirantes sont des symptômes accessoires, des réactions du patient à sa maladie et à son environnement. La chronicité et détérioration ne sont pas inexorables.

En marge des travaux de Kraepelin et de Bleuler, Karl Leonhard (1904-1988) propose une classification des psychoses endogènes, reprenant soigneusement les tableaux cliniques décrits par ses prédécesseurs, Karl Kleist (1879-1960) et Carl Wernicke (1848-1905), fondateurs d'une école de psychopathologie scientifique en Allemagne. Leonhard distingue les schizophrénies systématisées et non systématisées (maladies d'origine neurologique), des maladies phasiques (ou psychoses cycloïdes) d'évolution unipolaire ou bipolaire. Il précise que les symptômes présents appartiennent au domaine des troubles des affects, de la pensée ou de la psychomotricité. Un pronostic plus ou moins favorable est associé à chacune de ces formes (14).

Kurt Schneider (1887-1967), en 1939, propose de définir la schizophrénie par des symptômes de premier rang, clairement définis (15). Aucun des symptômes primaires de Bleuler ne figure parmi eux.

En France, les psychiatres suivent de près les travaux allemands, à l'exception près de ceux de Leonhard qui resteront avec lui à Berlin-Est. Ils continuent néanmoins à développer certaines entités cliniques, comme les psychoses discordantes de Chaslin ou les

psychoses à base d'automatisme de Gaëtan Gatian de Clérambault (1872-1934).

Ce court exposé historique nous permet de comprendre sur quelles bases les classifications actuelles de la schizophrénie ont été construites. Pour Bottéro, cette nouvelle théorie de la désorganisation a impliqué un changement de paradigme à la schizophrénie, devenue « maladie de la scission du sujet ». Pour lui, les systèmes diagnostiques actuels « correspondent peu ou prou à des compromis prudents entre les vues de Kraepelin (possibilité d'une évolution déficitaire), de Bleuler (possibilité d'un relâchement des associations) et de Schneider (possibilité de symptômes de premier rang). Mais ce ne sont que des compromis provisoires, où rien n'a été tranché entre ces différents héritages historiques de la clinique des schizophrénies » (16).

B. Définition actuelle de la schizophrénie

La schizophrénie est une maladie chronique dont le diagnostic repose sur l'association de trois types de symptômes : négatifs, positifs et de désorganisation. Il existe également des signes neurocognitifs qui jouent un rôle non négligeable dans la qualification du handicap psychique mais qui ne sont pas utilisés pour le diagnostic.

Reynolds, en 1858, propose pour la première fois la dichotomie athéorique entre symptômes « positifs » et « négatifs » par la description de signes plutôt saillants par rapport à la normalité, ou au contraire en déficit (17). Pour lui, les signes positifs en médecine sont des signes physiques bruyants et facilement mesurables. La désorganisation se définit par l'incapacité à construire un discours et un comportement adaptés. Aucun symptôme n'est

pathognomonique de la schizophrénie, c'est à dire qu'aucun symptôme à lui seul ne permet d'affirmer le diagnostic.

Les classifications statistiques internationales se basent sur une association de symptômes caractérisées par leur longue durée (1 à 6 mois) dans lesquelles le diagnostic est un diagnostic d'élimination. Il est nécessaire avant de porter un diagnostic de schizophrénie d'avoir pu éliminer une pathologie non-psychiatrique : tumorale, métabolique, endocrinienne ou de système (tableau 1).

Le diagnostic d'une schizophrénie implique également de rechercher un trouble thymique. Dans les catégories diagnostiques des classifications les plus utilisées, on recherche la présence de symptômes affectifs. S'ils sont peu présents, il s'agit d'une psychose non affective. Les patients qui présentent un trouble psychotique avec moins de symptômes négatifs, mais dont la psychose est précédée d'un niveau élevé de symptômes affectifs (dépression et de manie) sont habituellement diagnostiqués dépression psychotique ou trouble bipolaire (Figure 1).

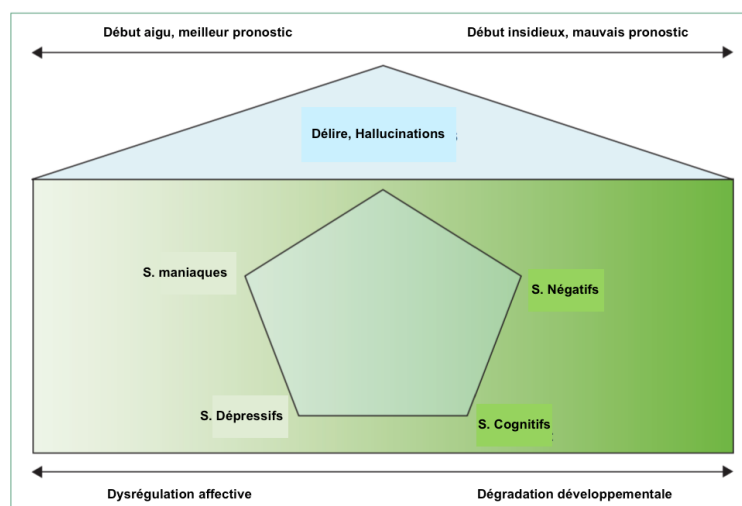


Figure 1 : Principe de distinction des troubles psychotiques affectifs (trouble bipolaire et dépression avec caractéristiques psychotiques) et non affectifs (schizophrénie et trouble schizophréniforme)(18).

Infections	Encéphalites apyrétiques (herpès, complications du sida, syphilis, etc.), abcès cérébraux (streptocoques, staphylocoques, pneumocoques, etc.), maladies à prion (Creutzfeldt-Jakob, encéphalite spongiforme, kuru, etc.) Parasitoses : neuropaludisme, cysticercose cérébrale, trichinose
Affections neurologiques	Tumeurs cérébrales : méningiomes, gliomes, métastases, etc. Traumas crâniens : hématomes sous-duraux, etc. Epilepsies : psychoses ictales, post-interictales (foyers temporo-limbiques) Chorée de Huntington Narcolepsie (syndrome de Gélineau) Sarcoïdose Hydrocéphalie à pression normale ou chronique par sténose de l'aqueduc
Causes toxiques	Drogues : alcool, hallucinogènes (LSD, mescaline, psilocybine, haschich, etc.), drogues psychostimulantes (amphétamines, cocaïne, crack, etc.), phencyclidine, kétamine, etc. Médicaments : agents dopaminergiques (L-dopa, amantadine, bromocriptine, éphédrine, etc.), catécholaminergiques, anticholinergiques (atropine, correcteurs extrapyramidaux, antidépresseurs tricycliques, certains neuroleptiques, etc.), corticoïdes, etc. Intoxications : insecticides, solvants, monoxyde de carbone
Endocrinopathies	Syndrome de Cushing, maladie d'Addison, syndrome de Sheehan, hyperparathyroïdie, hyperthyroïdie, hypothyroïdie
Maladies auto-immunes	Sclérose en plaques, lupus érythémateux disséminé, syndrome de Sjögren
Maladies métaboliques	Adrénoleucodystrophie (adénomyéloneuropathie), gangliosidoses (maladie de Tay-Sachs, gangliosidose GM2), leucodystrophie métachromatique, porphyries (porphyrie aiguë intermittente, porphyrie variegata, coproporphyrine héréditaire), maladie de Wilson (dégénérescence hépatolenticulaire), maladie de Fabry (angiokératose corporelle diffuse), phénylcétonurie, acidurie arginosuccinique, maladie de Hartnup, homocystinurie
Affections génétiques	Syndrome vélo-cardio-facial (syndrome de Di George), syndrome de Klinefelter, maladie de Fahr, ataxie de Friedreich, syndrome de Prader-Willi Carences vitaminiques
Carences nutritionnelles	Pellagre (carence en vitamine B3)

Tableau 1 : Affections médicales pouvant être à l'origine d'un tableau de schizophrénie (16).

Actuellement, deux systèmes classificatoires internationaux sont en vigueur. Il s'agit de la dixième version de la classification internationale des maladies (CIM-10) et de la cinquième édition du manuel diagnostique et statistique (DSM-5) (tableau 2).

Plusieurs mois à années avant les premiers symptômes de schizophrénie, on trouve des signes mineurs aspécifiques, dénommés prodromes. Il s'agit le plus souvent de troubles anxieux, d'une tristesse de l'humeur, d'une baisse des performances intellectuelles ou une méfiance. Les premiers symptômes apparaissent de façon plus ou moins brutale. La maladie peut se révéler par un premier épisode psychotique plutôt aigu ou par une lente progression des symptômes dans leur niveau de gravité croissante (début « insidieux »). Dans tous les cas, les symptômes doivent être présents plus de 6 mois (DSM-5), 1 mois pour la CIM-10.

Schizophrénie (critères généraux) d'après la CIM-10 F20.X	G1. Au moins un des symptômes, syndromes et signes indiqués en 1 ou au moins deux indiqués en 2, présents la plupart du temps pendant au moins un mois. 1. Au moins une manifestation suivante : a. Echo de la pensée, pensée imposée ou vol de pensée, divulgation de la pensée ; b. Idées délirantes de contrôle, d'influence ou de passivité, se rapportant clairement à des mouvements corporels ou à des pensées, actions ou sensations spécifiques, ou perception délirante. c. Hallucinations auditives dans lesquelles une ou plusieurs voix commentent en permanence le comportement du patient, ou parlent de lui ou autres types d'hallucinations auditives dans lesquelles une ou plusieurs voix émanent d'une partie du corps. d. Autre type d'idées délirantes persistantes, culturellement inadéquates ou invraisemblables, concernant p. ex. l'identité religieuse ou politique ou des pouvoirs surhumains (être capable de contrôler le temps, ou de communiquer avec des extraterrestres...). 2. Au moins deux des manifestations suivantes : a. Hallucinations persistantes de n'importe quel type, accompagnées soit d'idées délirantes fugaces ou à peine ébauchées, sans contenu affectif évident, soit d'idées surinvesties persistantes, ou hallucinations survenant quotidiennement pendant des semaines ou des mois d'affilée. b. Interruptions ou altération par interpolations du cours de la pensée rendant le discours incohérent et hors de propos, ou néologismes. c. Comportement catatonique : excitation, posture catatonique, flexibilité cireuse, négativisme, mutisme ou stupeur. d. Symptômes "négatifs" : apathie importante, pauvreté du discours, émoussement affectif ou réponses affectives inadéquates (ces symptômes sont généralement responsables d'un retrait social et d'une altération des performances sociales). Il doit être clairement établi que ces symptômes ne sont pas dus à une dépression ou à un traitement neuroleptique. 3. Modification globale, persistante et significative de certains aspects du comportement pendant au moins 12 mois, se manifestant par une perte d'intérêt, un comportement sans but, une inactivité, une attitude centrée sur soi-même, et un retrait social.
---	---

	G2. Critères d'exclusion : Si les patients ont un trouble épisode maniaque ou dépressif, les critères G1 (1 et 2) doivent avoir été présents avant le trouble de l'humeur pour diagnostiquer une schizophrénie ; G3. Le trouble n'est pas attribuable à un trouble mental organique, intoxication, syndrome de dépendance ou de sevrage, alcool ou substance psychoactive
Schizophrénie selon le DSM-5 (295.90)	A. Deux ou plus des symptômes suivants sont présents pendant une partie significative du temps sur une période d'un mois (ou moins quand elles répondent favorablement au traitement). Au moins l'un des symptômes doit être 1, 2 ou 3 : 1. Idées délirantes 2. Hallucinations 3. Discours désorganisé (c.-à-d., coq-à-l'âne fréquents ou incohérence) 4. Comportement grossièrement désorganisé ou catatonique 5. Symptômes négatifs (c.-à-d., réduction de l'expression émotionnelle, aboulie) B. Pendant une partie significative du temps depuis la survenue le début du trouble, un ou plusieurs domaines majeurs du 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 dans l'adolescence, incapacité à éteindre le niveau de réalisation interpersonnelle, scolaire, ou dans d'autres activités auxquelles on aurait pu s'attendre). C. 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 A (c.-à-d. symptômes de la phase active), et peut comprendre des périodes de symptômes prodromiques ou résiduels. Pendant ces périodes prodromique et résiduelles, les signes de la perturbation peuvent se manifester uniquement par des symptômes négatifs ou par deux ou plus des symptômes figurants dans le critère A présents sous une forme atténuée (p.ex., croyances bizarres, perceptions inhabituelles). D. Un trouble schizo-affectif et un trouble dépressif ou bipolaire avec caractéristiques psychotiques ont été éliminés soit 1) parce qu'aucun épisode dépressif majeur ou maniaque n'a été présent simultanément aux symptômes de la phase active, soit 2) parce que si des épisodes thymiques ont été présents pendant les symptômes de la phase active, ils ne l'ont été que pour une faible proportion de la durée des périodes actives et résiduelles. E. La perturbation n'est pas due aux effets physiologiques directs d'une substance (c.-à-d. une drogue donnant lieu à abus, un médicament) ou d'une affection médicale. F. En cas d'antécédents d'un trouble du spectre autistique ou d'un trouble de la communication débutant dans l'enfance, le diagnostic additionnel de schizophrénie n'est fait que si les idées délirantes ou les hallucinations sont prononcées et sont présentes avec les autres symptômes requis pour le diagnostic pendant au moins 1 mois (ou moins quand elles répondent favorablement au traitement).

Tableau 2 : Critères diagnostiques de la schizophrénie d'après la CIM-10 et le DSM-5(19,20)

NB : Les classifications proposent également au clinicien de spécifier l'évolution, à savoir s'il s'agit d'un premier épisode ou d'épisodes multiples et si l'épisode au moment du diagnostic est en phase aiguë ou en rémission. La CIM-10 tient encore compte de 7 sous-types de schizophrénie (paranoïde, hébéphrénique, catatonique, indifférenciée, simple, résiduelle et dépression post-schizophrénique).

1. Symptômes positifs

Les principaux signes positifs sont décrits à partir des symptômes de premier rang décrits par Schneider. Ils comprennent des hallucinations et un délire expliquant le possible comportement anormal des malades.

Idées délirantes	Perception délirante
Hallucinations auditives	Pensées énoncées à voix haute (écho de la pensée) Voix qui conversent entre elles Voix qui commentent le comportement
Troubles de la pensée	Pensées volées par des forces extérieures ou d'autres personnes Interférences de pensées par d'autres pensées Diffusion de la pensée
Expériences de passivité	Sensations corporelles imposées Expériences d'influences des pensées Sentiments imposés ou contrôlés Impulsions imposées ou contrôlées Volonté imposée ou contrôlée

Tableau 3 : Symptômes de premier rang, tels que définis par K. Schneider.

Les hallucinations intéressent toutes les modalités sensorielles, mais les hallucinations auditives sont le plus fréquemment retrouvées. En 1846, Jules Baillarger (1809-1890) distinguait des hallucinations *psychosensorielles* impliquant les organes sensoriels (hallucinations sensorielles pures) qualifiées par leur localisation spatiale, leur latéralisation ou la présence d'attitudes d'écoute, et des hallucinations *psychiques* décrites comme des phénomènes de pensée sans élément sensoriel (insultes, menaces, ordres, écho de la pensée). Il donnait aux phénomènes hallucinatoires des caractéristiques précises comme le degré de conviction du patient, les réactions comportementales, le risque médico-légal et les risques auto et hétéro-agressifs associés (21).

La sémiologie du délire est riche et variée. Le délire est une « évidence interne » pouvant être plausible ou invraisemblable, mais qui n'est généralement pas partagée par le

groupe socioculturel du sujet (22). On définit le délire par son thème, son mécanisme et son organisation. Dans la schizophrénie, aucune de ces caractéristiques n'est spécifique en dehors de l'organisation. En effet, l'organisation du délire schizophrénique est qualifiée de paranoïde, qualificatif donné par Kraepelin pour le distinguer des délires paranoïaques (23). Le délire schizophrénique est flou et marqué par l'illogisme et l'incohérence à des degrés toutefois variables. Les thèmes délirants de la schizophrénie sont polymorphes et hétérogènes.

Délire de persécution*	Ensemble d'idées erronées susceptibles de faire l'objet d'un préjudice moral, social ou professionnel. Le sujet pense être surveillé, suivi, écouté par une ou plusieurs personnes (ou tout le monde) qu'il désigne ou qu'il ne connaît pas. On peut en rapprocher les idées de référence, de revendication, de préjudice
Délire d'influence	Conviction délirante d'être sous l'emprise d'une force extérieure qui commande les pensées et les actes
Délire de référence*	Conviction délirante d'être l'objet de l'attention ou de conversations d'autrui, avec connotation péjorative
Vol de la pensée	Sentiment que les pensées sont retirées de l'esprit par des forces extérieures
Délire de possession	État au cours duquel le patient se croit habité par un démon, un être surnaturel ou un animal, qui agit en lui et par lui
Syndrome de diffusion	Impression de subir une perte de ses pensées contre sa volonté. Se rapproche de la sensation de partage des pensées, croyance que d'autres peuvent entendre et participer à ses pensées
Délire érotomaniaque*	Conviction délirante d'être aimé, souvent par une personne d'un rang social plus élevé que le sien
Délires d'identification	De Capgras : trouble de la reconnaissance de l'identité d'un familier alors que sa reconnaissance formelle paraît préservée. De Fregoli : conviction délirante d'être persécuté par une autre personne imaginée déguisée et changeant régulièrement d'apparence.
Délire mégalomane / Délire de grandeur*	Trouble par lequel le sujet s'attribue une puissance et ou des capacités mentales et/ou physiques et des dons exceptionnels.
Délire mystique	Délire à thèmes messianiques ou prophétiques.
Délire de filiation	Croyance délirante d'une personne persuadée qu'elle descend d'une famille royale ou célèbre.
Délire hypocondriaque*	Conviction inébranlable selon laquelle il existe des sensations douloureuses, pénibles, insolites et persistantes, intéressant une région corporelle profonde à partir desquelles sont exprimées des idées de transformation du corps, de ses fonctions et de ses organes, ou des idées d'agression corporelle.
Délire nihiliste*	Conviction de l'imminence d'une catastrophe majeure

Tableau 4 : Exemples de thèmes délirants

*thématiques retenues dans le DSM-5

Ces différentes thématiques délirantes peuvent être regroupées en trois catégories (24) :

- les délires d'influence : conviction d'être contrôlé par une force extérieure, de subir des insertions ou des effacements de pensée ;
- les délires rapportés à soi : délires de grandeur (de puissance, de richesse, d'être un personnage célèbre), idées de référence, délire de culpabilité ;
- les délires de persécution.

Les mécanismes délirants les plus fréquents sont les hallucinations, l'intuition, l'interprétation, l'imagination. L'hallucination n'est pas spécifique à la schizophrénie. Elle ne l'est pas non plus au trouble psychiatrique puisqu'on la retrouve de façon isolée et transitoire même en population générale à une prévalence de 20% (25). Les mécanismes délirants sont le mode par lequel se construit le délire. Ils ont été en grande partie décrits en France au début du XX^e siècle. On peut citer par exemple l'automatisme mental de De Clérembault, toujours utilisé aujourd'hui.

2. Symptômes négatifs

Les symptômes négatifs dans la schizophrénie ont traditionnellement été regroupés dans le syndrome autistique décrit par Bleuler. La modification des rapports au monde du schizophrène se traduit par un isolement et un repli, encouragé par le désintérêt et la perte de contact avec la réalité au profit de la prédominance de la vie intérieure (26). Apparaît alors une diminution nette de la quantité et la qualité des relations intimes et de loisirs. Les affects sont émoussés, entraînant une atténuation de la réactivité aux événements susceptibles de déclencher des émotions. Elle se traduit dans le contact par une présentation figée, une perte

des mimiques faciales et une voix monotone. L'activité psychomotrice est diminuée, renforçant l'impression de froideur. Le discours est pauvre. L'apraxisme (atteinte de la capacité du vouloir faire, incapacité à entreprendre une action), l'apathie (incapacité à réagir) et l'anergie (perte d'énergie) sont la traduction d'un déficit d'initiation des actions, avec parfois pour conséquence une clinophilie (tendance à passer beaucoup de temps allongé sur son lit durant de longues périodes) ou une incurie qui peuvent être majeures.

Alogie	Pauvreté du discours, des idées ou des émotions.
Anhédonie	Incapacité à ressentir du plaisir
Apathie	Perte d'intérêt
Apraxisme	Tendance à l'inertie dans les conduites sociales avec désintérêt pour les activités habituelles, négligence corporelle et clinophilie
Athymhormie	Perte de l'élan vital avec froide indifférence
Avolition ou aboulie	Diminution ou disparition de la volonté
Repli	Perte d'intérêt dans les contacts sociaux

Tableau 5 : Symptômes négatifs les plus communs et définitions

3. Désorganisation

On décrit généralement la désorganisation selon deux grandes familles de symptômes. Ceux qui concernent la pensée et le langage, et ceux qui concernent le comportement, les deux étant liés.

a) *Pensée et langage*

Le trouble du cours de la pensée est l'altération de l'élaboration et de l'expression de la pensée. Son premier effet est noté sur le langage. Celui-ci peut être déficitaire en termes grammaticaux, ou bien discontinu (barrages, fadings), ou encore présenter des variations de débit ou de timbre. À l'extrême cela peut aller jusqu'au mutisme. Les verbigérations sont des répétitions incessantes de mots sans lien les uns avec les autres. On peut observer la formation de nouveaux mots (néologismes). Il en résulte un langage peu compréhensible que l'on appelle schizophasie. Le contenu du discours est décousu, incohérent, diffluent ou encore circonluctoire (discours indirect qui tarde à atteindre son objectif) ou tangentiel (réponses indirectes). Les raisonnements sont erronés (paralogisme, illogisme) ce qui donne l'impression que la pensée est impénétrable, hermétique.

b) *Comportement et affects*

La désorganisation comportementale s'exprime surtout au travers de la bizarrerie des actes, perçus comme incohérents ou insolites par l'observateur. La désorganisation émotionnelle est l'inadéquation des émotions exprimées au vécu, ou la coexistence de sentiments contraires. On en remarque les signes au travers des rires immotivés ou de l'ambivalence des affects (tableau 6). La catatonie associe un syndrome moteur (catalepsie, rigidité avec maintien des attitudes imposées, négativisme) et des troubles du comportement (stéréotypies, impulsions, écholalie, échopraxie) qui varient entre deux pôles d'intensité, agitation extrême et stupeur.

Affects	Emoussés, inappropriés
Sentiments	Anhédonie, sensations accrues
Humeur	Tristesse, exaltation, anxiété
Motivation	Apathie

Tableau 6 : Troubles des émotions

4. Troubles cognitifs

Il existe une grande variabilité interindividuelle des déficits cognitifs. Certaines études utilisant des évaluations exhaustives ont permis d'identifier un profil assez spécifique de la schizophrénie (27) : les fonctions les plus perturbées sont généralement l'attention, la vitesse de traitement, la mémoire épisodique (principalement en rappel libre) et les fonctions exécutives. Les troubles cognitifs sont les symptômes les plus fréquents chez les patients schizophrènes, 75 à 80% d'entre eux ont des performances inférieures aux normes définies en population générale (28).

C. Formes cliniques de schizophrénie

Depuis le XIX^e siècle, de nombreuses formes cliniques ont été identifiées sur une base clinique et de profil évolutif (26). Aujourd'hui, on les trouve dans la CIM-10 tandis que le DSM-5 les a abandonnées :

- la schizophrénie paranoïde : il s'agit de la forme la plus fréquente avec une prédominance des symptômes positifs et une évolution épisodique dans laquelle les périodes intercritiques sont émaillées de symptômes résiduels ou asymptomatiques ;

- la schizophrénie désorganisée ou hétérophrénique survient à l'adolescence caractérisée par une prédominance de la désorganisation, des troubles des affects, du comportement et du caractère. Les symptômes positifs, s'ils sont présents, sont frustrés. L'hétérophrénie est d'évolution subaiguë, sa rémission complète est rare ;
- la schizophrénie catatonique est la forme la plus sévère, dominée par un tableau psychomoteur et de désorganisation majeur ;
- la schizophrénie indifférenciée, catégorie destinée à rassembler les formes cliniques dans lesquelles aucune dimension n'est prédominante ;
- la schizophrénie résiduelle dans laquelle les symptômes résiduels sont au premier plan ;
- la schizophrénie simple est une forme sans épisode aigu, avec des symptômes essentiellement négatifs ou de désorganisation apparaissant de façon insidieuse ;
- l'hétéroïdophrénie est un sous-type disparu des classifications internationales dans lequel on décrivait des symptômes négatifs au premier plan associés à un trouble de personnalité sociopathique ou psychopathique.

D. Troubles anxieux et troubles de l'humeur

Parmi les nombreux troubles comorbides avec le diagnostic de schizophrénie, on peut en retenir trois principaux : les troubles thymiques, le trouble de stress post-traumatique et le trouble obsessionnel (29). La grande majorité des études épidémiologiques retrouve une association fréquente et élevée entre trouble schizophrénique et trouble anxio-dépressif entre 10 et 70 % (30), une prévalence de 30 % peut être considérée comme une médiane raisonnable (31). Vingt-neuf pour cent des patients présentent des troubles répondant aux

critères de troubles de l'humeur (32) et plus de 60 % d'entre eux présentent des symptômes thymiques lors d'une phase aiguë de la maladie. La prévalence de la dépression post-psychotique est également appréciée de façon très variable suivant les études de 22 à 75 % (29).

L'état de stress post-traumatique est très largement sous diagnostiqué (33). Sa prévalence chez les patients souffrant de schizophrénie est estimée à plus de 30 % (34,35). La présence d'un trouble obsessionnel compulsif (TOC) chez les personnes souffrant de schizophrénie a longtemps été considérée comme un phénomène rare. Des études récentes, utilisant des critères standardisés, retrouvent des prévalences de 10 à 45 % pour le TOC dans cette population (36,37). Les raisons de cette association restent inconnues.

Il faut aussi signaler la mortalité plus importante qu'en population générale des patients atteints de schizophrénie, en majorité par suicide ou maladies chroniques (épilepsie, Syndrome d'immunodéficience acquise, maladies cardiovasculaires, cancers...).

E. Troubles du spectre schizophrénique et concepts nosologiques voisins

D'après le comité du DSM-5, le spectre de la schizophrénie comprend la schizophrénie, le trouble de la personnalité schizotypique, le trouble schizophréniforme, le trouble psychotique bref, le trouble délirant, le trouble psychotique lié à des substances et les troubles catatoniques. Parmi les concepts nosologiques voisins actuels ou historiques de la schizophrénie, on peut citer les états schizo-affectifs, les délires chroniques, la psychose hallucinatoire chronique, les paraphrénies, la paranoïa, les troubles envahissants du développement, ou encore les formes cliniques liées aux remaniements thérapeutiques.

F. Remarque à propos de la clinique et des classifications

Nous avons vu au travers de cette présentation clinique de la schizophrénie qu'il existe un écart entre les descriptions des classifications internationales et celles utilisées en pratique. En effet, la précision du type d'hallucinations, la description précise de nombreux autres thèmes délirants, les mécanismes fondateurs du délire et sa systématisation ont été exclus des classifications statistiques internationales.

Grâce au couple franco-allemand, la connaissance de la sémiologie psychiatrique et plus précisément de la schizophrénie s'est fortement développée dans une période allant du milieu du XIX^e au milieu du XX^e siècle. De ces recherches et cette réflexion clinique historique autour du concept de la schizophrénie aujourd'hui décrit, nous avons gardé une sémiologie riche que nous utilisons toujours en pratique quotidienne et, bien qu'elle ne soit pas nécessaire au diagnostic, elle continue à garder son importance. En effet, la distinction des sous-types de schizophrénies est aujourd'hui abandonnée par le DSM-5. Les classifications ne font pas non plus de distinction sémiologique des hallucinations, comme le proposait Baillarger, ni des délires par leur mécanisme ou leur thématique.

Chacune de ces distinctions sémiologiques avaient du sens pour nos prédécesseurs. Pour ces derniers, les symptômes ou les syndromes décrits étaient observés précisément et leur association à d'autres signes permettait de distinguer des troubles différents. Par exemple, Falret distingue le délire de persécution chez les persécutés et chez les mélancoliques anxieux : dans le premier cas, le personnage apparaît « orgueilleux, son attention fixée sur le présent ou le passé, il n'a confiance qu'en lui-même et accuse les autres ou est menaçant. Il ressent un bien être de sa santé physique ». Dans le second cas, il s'agit

plutôt de personnes « humbles, au regard tourné vers l'avenir qui se défient d'eux mêmes et s'accusent, passifs, avec une sensation générale de souffrance ». Puis Falret décrit les évolutions de ces deux sous-entités : le premier cas évolue vers un délire des grandeurs et le second vers un délire hypochondriaque ou de négation. Jules Séglas distingue démence précoce et démence paranoïde, Sérieux et Capgras décrivent l'interprétation comme un syndrome commun à plusieurs psychoses (38). Puis, partant de ce syndrome, ils décrivent une entité clinique basée sur ce seul mécanisme délirant avec une évolution qui lui est propre : la psychose à base d'interprétation. Le succès de leur ouvrage entrainera la description d'autres délires reposant sur des « mécanismes » spécifiques : la Psychose Hallucinatoire Chronique de Gilbert Ballet, les délires d'imagination de Dupré, et plus tard, les psychoses à base d'automatismes de De Clérembault. Jules Christian fait connaître l'hébéphrénie de Kahlbaum et Hecker aux psychiatres français, dont il fait une description clinique très précise (voir en annexe les textes originaux de Séglas, Sérieux et Capgras, Christian).

Guislain tente même de faire un lien pronostique en fonction de la thématique délirante : « Plus les idées se rapporteront à la religion, au désir de commander, à la souveraineté, plus le rétablissement sera douteux. Plus les idées morbides sont concentrées sur un point et primeront les symptômes d'une mélancolie, d'une manie, d'une folie, moins il sera permis d'espérer une terminaison heureuse ».

Les écrits autour de la naissance de la démence précoce sont riches de descriptions sémiologiques. D'un côté, la tradition nosologique allemande dont les plus grands représentants sont les travaux de Kahlbaum et Kraepelin a eu des répercussions mondiales, et de l'autre, la psychiatrie française a fait un travail remarquable tant sur la conceptualisation de la maladie schizophrénique que sur la précision de ses descriptions cliniques.

La définition et la clinique de la schizophrénie est empreinte de ce savoir en France malgré la forte influence des classifications internationales. Cette sémiologie historique qui n'est certes plus nécessaire au diagnostic des classifications internationales pourrait, nous le verrons, constituer des pistes dans la compréhension des troubles.

II. Classifications

Aujourd'hui, la recherche se heurte à des biais introduits par une nosographie que l'on critique pour son manque de validité scientifique. Nous avons cherché à comprendre, par le moyen d'un détour historique, comment les classifications que nous utilisons aujourd'hui en pratique ont été construites afin de démêler les causes de ce manque de validité.

A. Contextes et évolution de la pensée, de la période antique au XX^e siècle

La lecture historique des classifications des maladies mentales nous apprend que l'évolution des connaissances et la manière d'organiser celles-ci sont intriquées aux différentes conceptions philosophiques de la maladie. Foucault caractérise deux périodes au cours desquelles la pensée scientifique a suivi des modes différents (39) :

- une période de nosographie méthodique des maladies, au cours de laquelle « l'ordre des botanistes devient organisateur du monde pathologique en son entier », où la classification se claque sur les procédés naturalistes de l'époque rompant avec la perception « d'irréel, de fantasme, d'imaginaire » antérieure ;
- puis, à la fin du XVII^e siècle une période où l'essor de l'anatomopathologie fait entrer une dimension étiologique aux classifications. Les « maladies des nerfs [...] comprennent tous les troubles qui peuvent atteindre les fonctions majeures de l'organisme et elles se distinguent les unes des autres selon les fonctions qui sont perturbées » [...]. « Ce qui fait surtout leur originalité c'est qu'à la différence des

notions de la nosographie, ils sont immédiatement liés à une pratique ; ou plutôt, ils sont dès leur formation tout pénétrés de thèmes thérapeutiques, car ce qui les constitue et les organise, ce sont des images ».

On retrouve également cette dichotomie dans la période antique et au Moyen Âge. Dans l'antiquité, la théorie des humeurs d'Hippocrate apporte une base explicative aux maladies. Les maladies mentales, déjà décrites auparavant, trouvent une cause et un substrat physiopathologique. L'intérêt pour l'âme et ses maladies est aussi bien présent pour les médecins que pour les philosophes. « La maladie de l'âme repose donc sur une prise de conscience médicale puisqu'il s'agit de maladie, et philosophique puisque l'âme est en question » (40).

Dans les suites d'Hippocrate, est élaborée la première classification connue des maladies de l'histoire occidentale. La place des maladies mentales y est modeste mais précieuse. Elle est surtout descriptive. Aristote, décrit le lien corps-esprit et leurs interactions. Cette philosophie aristotélicienne, fondatrice pour la représentation du psychisme, est toujours celle de nos classifications actuelles. Pour lui, « l'âme est au corps comme la forme est à la matière (distincte et inséparable) » (6).

Le débat et les divisions se poursuivent durant la période gréco-romaine. Les dogmatiques se sont établis à partir des travaux d'Hippocrate et de ses élèves. Ils se concentrent sur l'étude de l'anatomie et la recherche par le raisonnement de l'essence des maladies et de leurs causes occultes. Les empiristes préfèrent l'étude des faits observés et de l'expérience à la recherche des causes. Hippocrate attribuait au cerveau un rôle central dans les maladies mentales : « c'est par le cerveau que nous pensons et c'est par lui, quand il n'est pas sain, que nous sommes fous, que nous délirons, que les terreurs nous assiegent ». Mais c'est avec la progression de l'anatomie cérébrale et l'étude de ses

fonctions, à l'apogée d'Alexandrie notamment, grâce aux travaux d'Hérophile et d'Erasistrate, que naît l'idée des localisations cérébrales. La classification combine anatomie rudimentaire et symptomatologie comportementale. A l'époque médiévale, la médecine arabe reprend la théorie localisatrice des troubles dans le cerveau.

Aux périodes antiques et médiévales, il existe une évolution étroitement intriquée entre les concepts philosophiques et médicaux de ce qu'est nommé aujourd'hui le mental. Elle a vu s'opposer deux grands courants avec, d'une part, les monistes, empiristes attachés à l'étude des faits observés et, d'autre part, les dualistes, à la recherche des causes. Cette opposition est fondamentale dans la compréhension des courants actuels.

1. Âge classique et siècle des lumières

Henri Ey et Michel Foucault s'accordent à dire que la première classification moderne des maladies mentales est celle proposée à la Renaissance par Paul Zacchias (1584-1658). Elle divise l'ensemble des troubles mentaux (qu'il nomme *amentia* ou *dementia*) en *fatuitas* (arriérations définies par l'âge mental), *insania* (délire sans fièvre) et *frenitis* (délire avec fièvre). En Angleterre, Thomas Sydenham (1624–1689) restaure les principes hippocratiques de dégradation de l'équilibre entre les humeurs mais reste prudent quant aux étiologies. Son apport majeur est sa méthode descriptive à laquelle on lui doit l'expression « tableau clinique ». Par l'observation au lit du malade des signes et symptômes cliniques qu'il regroupe en espèces morbides, il se range du côté des sceptiques et des empiristes. Il décrit les maladies comme elles se présentent dans la nature, dans une comparaison avec les espèces animales et végétales.

Carl Von Linné (1707-1778), naturaliste suédois, fonde les bases du système de nomenclature moderne standard avec une hiérarchisation en classe, genre, ordre, espèce et variété. Il répertorie, nomme et classe de manière systématique l'essentiel des espèces vivantes connues à son époque. En France, c'est le médecin et botaniste François Boissier de Sauvages (1706–1767) qui tente de combiner les apports de Sydenham et de Linné. La *Nosologie méthodique* (1772) s'impose comme un document fondamental et intéressant pour noter la circulation entre concepts philosophiques et médicaux. L'apport de la classification de Boissier de Sauvages réside dans deux points essentiels. Premièrement, elle prend une dimension analogique : les maladies sont vues comme des phénomènes qui représentent une information par la variation d'une grandeur mesurable, telles des êtres qui possèdent leur nature propre, et qui peuvent être aisément identifiées. Chaque classe regroupe genre, espèce, ordre, et occasionne un tableau qui doit être cohérent, clair, et un outil systématique pour chaque médecin. Deuxièmement, elle introduit à la discipline médicale l'idée de méthode. Par sa rigueur et son universalité, elle place les maladies et la médecine au rang de science (41).

Les classifications à l'âge classique et au siècle des lumières sont en cohérence avec les préoccupations et découvertes de leur époque, ajoutant à la maladie des dimensions scientifiques et méthodiques. Elles ont une influence majeure sur les générations futures. Pour Foucault, « l'ordre des botanistes devient organisateur du monde pathologique en son entier » [...] « C'est le transfert des désordres de la maladie à l'ordre de la végétation ».

2. Débats nosographiques du XIX^e siècle

C'est au XIX^e siècle que naît la nosographie psychiatrique. Georges Lantéri-Laura y distingue trois grandes périodes paradigmatiques (42) : l'époque de « *l'aliénation mentale* » de 1793 à 1854, la période des « *maladies mentales* » entre 1854 et 1926, et la période des « *grandes structures psychopathologiques* » de 1926 à 1977.

Le *Traité médico-philosophique sur l'aliénation mentale* de Pinel est l'œuvre la plus centrale de la première période. Ce paradigme est partagé par Esquirol (1772-1840), puis par Étienne-Jean Georget (1795-1828), Baillarger (1809-1890) et, plus tard, Morel (1809-1873) et Joseph Moreau de Tours (1804-1884). Pour Pinel, la discipline psychiatrique traite d'une maladie, l'aliénation mentale. Les aliénés doivent être tenus pour des malades authentiques et, à ce titre, quel que soit leur comportement, ne peuvent être ni poursuivis, ni condamnés, mais soignés et, si possible, guéris. Il s'inspire des classifications naturalistes pour rédiger sa *Nosographie philosophique* en 1798 (43). C'est aussi l'époque de la naissance de la physiologie. Reposant sur les organes lésés, cette classification distingue :

- la simple mélancolie (délire partiel) ;
- la manie (délire généralisé) ;
- la démence (affaiblissement intellectuel généralisé) ;
- l'idiotisme (abolition totale des fonctions de l'entendement) ;
- la manie sans délire (perturbation de l'affectivité sans lésion de l'entendement).

Ces cinq « espèces » peuvent se succéder dans le temps et se remplacer l'une par l'autre. Il n'y a pas de distinction de façon claire des notions d'étiologie et de facteurs déclenchants. Pinel fait ainsi la synthèse entre les penseurs philosophes et physiologistes des lumières, les naturalistes classificateurs et la classification de Boissiers de Sauvages. Son apport psychopathologique réside dans le fait que pour lui la folie n'est pas une abolition

de l'entendement mais due à une lésion du système nerveux dont il va chercher à caractériser la localisation et l'étendue.

Le deuxième paradigme de ce XIX^e siècle est celui de la période des « maladies mentales ». Elle s'ouvre au début des années 1820 par de nombreux débats autour de la nosographie. Il n'y a plus une aliénation mais des aliénations, chacune avec une étiologie propre. L'étiologie devient la nouvelle base des classifications. Pour Broussais, la maladie est l'altération d'une fonction et non une entité nosologique (44). Augustin Jacob Beauvais (1772–1840) critique cette conception : « on a déjà remarqué et c'est en effet une chose singulière que la connaissance des signes d'une maladie s'acquiert mieux dans les écrits des anciens médecins que dans ceux des modernes. Les premiers médecins, uniquement occupés à observer les signes des maladies, tracent des tableaux si clairs, si précis et si exacts, que l'on y trouve tout ce qui est rigoureusement nécessaire pour la connaissance parfaite des signes pronostiques. Les modernes, qui, aidés de leurs ouvrages auraient dû les perfectionner se sont au contraire pour la plupart, complètement écartés de la route qui leur avait été tracée, pour se livrer à des recherches sur les causes et la nature des maladies » (45). D'un autre côté, de nombreux scientifiques tentent d'approfondir cette piste en étudiant les lésions cérébrales. Georget précise que « le cerveau est le siège de la pensée. Donc, si la pensée est lésée, le cerveau doit l'être » (46). Les étiologies supposées sont toxiques, traumatiques, hémorragiques ou encore sympathiques.

JP. Falret fut le critique le plus engagé dans cette remise en cause. Il publie en 1854, un article virulent, intitulé *De la non existence de la monomanie*, dans lequel il critique la classification de son élève Morel, basée sur l'étiologie car il n'y voit que peu d'utilité pratique et surtout, que « ni l'anatomie, ni la psychologie normale, ni l'étiologie ne peuvent, selon nous servir de base à la classification des maladies mentales ». Il recommande de « baser les

distinctions des maladies mentales sur un ensemble de caractères subordonnés les uns aux autres et sur leur marche, c'est-à-dire sur l'évolution de ces phénomènes se succédant dans un ordre déterminé ». Il propose de créer une sémiologie active des troubles mentaux, afin d'aller plus loin dans l'identification des maladies au pluriel, à la base d'un nouvel enseignement clinique et fondateur de la pratique de présentations de malades (47).

La période antique a été animée par un débat d'ordre médico-philosophique autour d'une question centrale afin de déterminer s'il fallait adopter une démarche explicative ou simplement observatrice des maladies. L'influence des botanistes et des physiologistes a modelé la psychiatrie naissante. Cependant, la question des enjeux et des méthodes classificatoires a perduré dans les débats du XIX^e siècle. La collaboration européenne à la construction de la nosologie jusqu'au début du XX^e sera source d'une sémiologie riche et d'une réflexion poussée sur la physiopathologie des troubles psychiatriques. L'évolution des troubles apparaît comme une entité centrale, nécessaire à la classification des troubles. Durant la première guerre mondiale, la communication entre la France et l'Allemagne est compromise et deux grandes traditions opposées continuent d'évoluer en parallèle. L'école française, inspirée du style des botanistes, suit le modèle médical anatomo-pathologique, centrée sur l'étude des signes et symptômes des maladies, tandis que dans les pays germaniques, on recherche des entités sous-tendues par une étiologie commune, de façon plus théorique et plus systématique.

C'est dans ce contexte que s'ouvre l'ère des grandes structures psychopathologiques définie par Lantéri-Laura. On comprend mieux avec ce retour historique, comment s'est construit la rivalité entre d'un côté la tradition nosologique qui a animé les naturalistes classificateurs, et de l'autre une tradition de classification médicale. Ces traditions diffèrent

par leurs méthodes et leurs enjeux scientifiques et théoriques (48). C'est à cette époque aussi que les classifications statistiques prennent leur essor. Cependant, nous allons le voir, elles se situent hors de la lignée de ces traditions.

B. Classifications statistiques

1. Présentation

Les classifications internationales utilisées en pratique appartiennent à la tradition des classifications statistiques. Nées en parallèle des classifications médicales centrées sur la recherche physiopathologique et étiologique, leur but initial était de pouvoir obtenir un recensement statistique des maladies dans la population.

Un des premiers à établir une classification statistique fut John Graunt (1620-1674) à Londres qui publiait en 1662 la « *Natural and Political Observations Made upon the Bills of Mortality* » référençant les causes de mortalité (49). En France, Jacques Bertillon (1851-1922), médecin et statisticien, publie en 1893 une nomenclature statistique des causes de décès qui fournira la trame de la première *Classification statistique et internationale des maladies, traumatismes et causes de décès* créée en 1946, rapidement renommée *Classification internationale des maladies* (CIM) et reprise par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Il ne s'agissait pas, au départ, d'entrer en concurrence avec la nosologie de l'époque. Ces premières classifications statistiques consistaient en un regroupement de symptômes purement athéorique.

Aux États-Unis, au début du XIX^e siècle, le système de santé publique est quasi-inexistant et l'exercice de la médecine dans son ensemble est faiblement réglementé. Les

directeurs d'asiles s'impliquent, comme en Europe, à la collecte de données statistiques. Le grand recensement fédéral de 1840 comptabilise pour la première fois de l'histoire le nombre de fous et d'idiots sur tout le territoire américain. Ce recensement statistique a vocation à être plus administratif et politique que scientifique. À ce moment là, la psychiatrie américaine naissante n'est marquée d'aucune tradition nosologique contrairement à l'Europe.

Au cours des années et des améliorations successives de la CIM, l'étude des troubles mentaux prend de l'ampleur. Ils se voient d'ailleurs consacrés une section propre dans la sixième version, parue en 1948, peu de temps avant la naissance aux États-Unis du premier *Manuel diagnostique et statistique (Diagnostical and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM)* en 1952 (50). Le DSM-I introduit une dimension nouvelle par rapport au grand recensement fédéral, celle d'une utilité diagnostique, une véritable nomenclature médicale. Ce changement est crucial. Les classifications statistiques en Europe suivent le modèle du DSM. Les deux se basent sur modèle psychanalytique (DSM-I et II, CIM 6 et 7) jusqu'à la fin des années 50.

La huitième version de la CIM se fit dans un contexte plus particulier. D'une part, par la participation des Américains à sa rédaction qui permit d'y intégrer les éléments du DSM, qui dut s'homogénéiser pour s'aligner aux exigences de l'OMS. Il s'agissait de la volonté des Américains de réparer l'impair et travailler activement au rapprochement des deux classifications. D'autre part, elle fut fortement influencée par la critique du philosophe des sciences, Carl Hempel (1905-1997) en 1959, au cours d'un travail de réflexion organisé par l'American Psychiatric Association (APA) (51). Hempel, positiviste et partisan d'un empirisme logique, oppose deux critiques majeures aux classifications : leur non-scientificité et leur manque de fiabilité. Pour lui, les classifications devraient suivre la démarche scientifique en rappelant que « les sciences poursuivent deux buts principaux : décrire des objets ou des événements ; et établir des lois générales et des théories au sujet de ces objets ou

événement qui permettent d'expliquer et de prédire un ensemble de phénomènes ». Il explique qu'une première étape purement descriptive précède une seconde étape où le vocabulaire descriptif et observationnel est révisé ou remplacé par l'introduction de termes plus théoriques. Dans les sciences médicales, il s'agit du passage d'une approche symptomatologique à une approche étiologique.

Hempel reproche à la psychiatrie d'avoir négligé l'étape descriptive et d'être passé immédiatement à l'étape théorique. Pour lui, le danger est l'emploi d'un langage théorique mal assuré sur le plan scientifique, critiquant par là la psychanalyse. « Les cliniciens doivent travailler à élaborer un vocabulaire plus objectif, c'est-à-dire plus fiable (les termes doivent pouvoir être compris exactement de la même manière par tout ceux qui les utilisent) et expurgés de toute considération appréciative (les jugements de valeurs doivent être bannis de l'observation) ». Hempel recommande de recourir à des définitions opérationnelles, c'est-à-dire de fournir des critères objectifs au moyen desquels n'importe quel investigateur scientifique peut savoir, pour n'importe quel cas particulier si le terme s'applique ou ne s'applique pas. Pour lui, on doit pouvoir définir une maladie par certains critères objectifs, qui, s'ils sont absents ou présents, pourront orienter de manière certaine le clinicien vers un diagnostic. Il propose de réviser les classifications suivant ce dogme : « pour établir une classification des maladies mentales vraiment scientifique, l'urgence est par conséquent de faire un pas en arrière, de revenir à une description plus rigoureuse des entités qu'on classe ».

Les années suivantes, qualifiées d' « ère de l'opérationnalisme » influencées par les propos d'Hempel, sont marquées par la recherche et le développement des questionnaires standardisés (les entretiens structurés comme le Mental Status Schedule ou encore les instruments standardisés telles que la Brief Psychiatric Rating Scale, BPRS) (52,53). Mais c'est entre 1975 et 1980, par l'avènement du DSM-III, que l'histoire des classifications

statistiques prend un tournant majeur sous l'influence de ce nouveau positiviste. L'introduction des critères diagnostiques empiriques, les critères de Feighner (Research Diagnostic Criteria, RDC), provoque un changement de paradigme (54,55). Il s'agit de décrire les pathologies par un nombre de critères définis précisément et quantifiés, comme nous procédons encore actuellement. Si le patient présente les symptômes 1 et 2, alors il répond au critère A. Si les critères A et B sont présents et que le critère C est absent, alors il s'agit du trouble T.

Gerald Klerman a qualifié de « néo-kraepelinien » le groupe des chercheurs à l'origine des critères de Feighner dont la déontologie reposait sur neuf points essentiels :

- la psychiatrie est une branche de la médecine fondée sur la connaissance scientifique et qui traite des malades ;
- il existe une frontière entre le normal et le pathologique ;
- les maladies mentales sont multiples et distinctes ;
- ce ne sont pas des mythes ;
- il faut mettre l'accent sur l'aspect biologique des affections mentales, sur leur diagnostic et sur leur classification ;
- des critères diagnostiques codifiés doivent être enseignés ;
- on doit tester leur fiabilité et leur validité par des méthodes statistiques.

On n'y retrouve pas pour autant le caractère essentiel de la nosologie de Kraepelin, l'accent mis sur l'évolution et l'état terminal (48).

Cinq étapes sont donc nécessaires à l'établissement d'une classification valide et fiable : une description clinique, des examens de laboratoire, des critères d'exclusion (diagnostic différentiel), des études de suivi (évolution) et des études familiales.

Au fur et à mesure des révisions successives, les auteurs du DSM et de la CIM tenteront de répondre à ces principes de base pour améliorer leurs classifications.

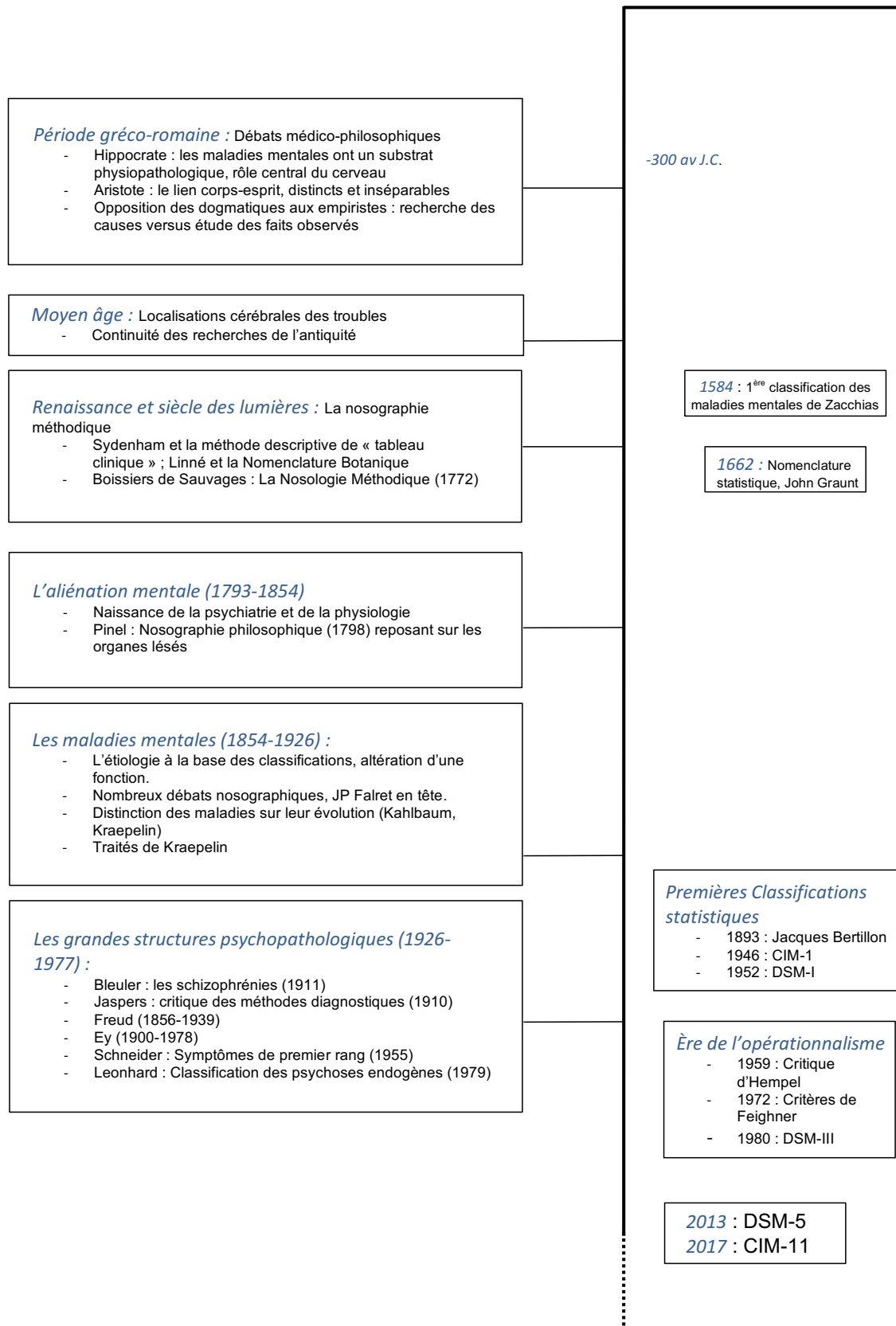


Figure 2 : Chronologie des classifications en psychiatrie

2. Critiques actuelles à l'égard des classifications statistiques internationales

Historiquement, les classifications statistiques se sont construites sans substrat étiopathiopathologique. Comme le précise Fagot-Largeault, « par classification statistique on entend une classification utilitaire, destinée à la compilation des renseignements sur les causes de la mort, qui ne prétend être ni une nomenclature exhaustive, ni une classification scientifique » (56). Or c'est principalement sur ce point que vont porter les critiques par la suite. Généralement, en médecine, c'est la connaissance du principe organisateur (étiologie ou physiopathologie) d'une maladie qui permet de la définir et donc de la classer. Kraepelin a séparé la psychose maniaco-dépressive de la démence précoce en suivant l'hypothèse selon laquelle les anomalies anatomopathologiques caractéristiques de la démence précoce évoluaient inéluctablement vers un état démentiel. Sa démarche était celle d'un modèle scientifique médical, hypothético-déductif. Plus ce modèle étiopathiopathologique permet d'expliquer les observations, plus la classification se rapproche de la réalité des processus pathologiques. La validité d'une classification est cette correspondance entre le modèle et le phénomène qu'il cherche à expliquer (57). Ainsi, la nosographie médicale classique permet d'établir un lien logique entre les symptômes, le pronostic, les examens paracliniques et le traitement. Elle constitue une aide décisionnelle pour le médecin, une représentation pratique pour établir un pronostic fonctionnel, proposer une prise en charge et une trame théorique facilitant l'apprentissage.

Même si les classifications statistiques n'ont pas eu recours à cette démarche, car elles se sont construites de manière athéorique, sans aucun modèle scientifique, des programmes de recherche ont tenté d'en augmenter la validité. L'étude des validateurs externes (58) en est un des exemples. Un validateur externe est un paramètre non utilisé

dans la définition de deux troubles (histoire, familiale, signe clinique, test, biologique) mais à valeur discriminante forte parce qu'il est utilisé différemment dans chacun d'eux. Cependant, aucun résultat concluant n'a pu être mis en évidence. Un validateur externe n'est pas validant pour une classification. Il ne fait pas d'hypothèse étiophysiopathologique, il n'envisage que la possibilité d'une corrélation avec des symptômes sans faire l'hypothèse d'un lien de causalité.

À défaut d'une meilleure validité, les auteurs des classifications internationales se sont attachés à améliorer la fiabilité de leur nosographie. La fiabilité est la reproductibilité inter-observateurs (ou fidélité interjuges) et intra-observateur à deux instants différents. Elle est mesurée par un coefficient Kappa, compris entre 0 et 1. Une bonne fidélité interjuge est considérée à partir d'un score de 0,7, même si ce score n'est pas consensuel (59). Pour Robert Spitzer, « la création du DSM-III sera portée par la volonté de création d'une nouvelle nomenclature psychiatrique dont l'objectif principal sera de favoriser la concordance diagnostique entre cliniciens grâce à une standardisation définie des caractéristiques sémiologiques des maladies psychiques » (60).

En 2013, une étude sur le DSM-5 retrouvait un score Kappa (61) :

- compris entre 0,6 et 0,79 pour l'état de stress post-traumatique ;
- de 0,4 à 0,59 pour la schizophrénie et le mésusage d'alcool ;
- entre 0,2 et 0,39 pour la dépression et le trouble anxieux généralisé.

En l'absence de critère de validité externe, les recherches s'appuient sur des symptômes cliniques regroupés en entités syndromiques sur des arguments de fréquence d'occurrence et d'association ainsi que par l'utilisation d'échelles cliniques standardisées. L'amélioration de la fiabilité est ainsi passée par l'exclusion de tout symptôme pour lequel il n'y avait pas une bonne fidélité interjuges avérée ou supposée, excluant de fait les symptômes trop difficiles à percevoir en pratique clinique, trop subjectifs, trop rares

(paramnésies ou des confabulations fantastiques). Kendler souligne qu'en donnant la priorité à la fidélité lors de l'évaluation d'une maladie psychiatrique, on en diminue la validité (62), si élevée soit-elle au départ.

Cette perte d'entités cliniques limite aujourd'hui la recherche dans la quête étiopathiopathologique des maladies psychiatriques. Les différentes révisions des classifications ne semblent pas réussir à dépasser le problème. On leur reproche également leur trop faible appui sur des études validées issues de la littérature.

Cependant, il faut souligner que les classifications statistiques ont permis des avancées majeures. En homogénéisant la nomenclature au niveau international, elles ont facilité l'accroissement rapide des connaissances factuelles sur les troubles. Elles ont concouru à d'immenses progrès en épidémiologie, offrant une comparabilité des résultats et des pratiques cliniques sur le plan international. « L'hégémonie des classifications internationales a par ailleurs produit un nouveau régime de négociation du normal et du pathologique qui rompt radicalement avec le régime discursif traditionnel en psychiatrie, où la norme était imposée d'en haut. Désormais, de nombreux acteurs interviennent dans le processus même de fabrication des classifications : les experts d'abord, mais aussi les cliniciens provenant de différents horizons, les décideurs politiques, les gestionnaires, et même - c'est un phénomène nouveau et important - les patients et associations de patients »(63). Steeves Demazeux donne pour cela l'exemple des victimes de guerre avec la reconnaissance de l'état de stress post-traumatique, ou encore de la prise en charge de la dépression Japon comme des avancées majeures sur les plans de la reconnaissance des troubles au sein de la société mais constituant aussi des avancées économiques et politiques.

L'avènement des nomenclatures ou classifications statistiques est venu bouleverser la lente construction des classifications scientifiques des maladies. Elles ont offert au clinicien une facilité d'usage et de compréhension. L'histoire nous montre que c'est la manière même dont elles ont été construites qui limite la poursuite des connaissances. En effet, il n'est pas possible de les rendre plus valides et plus scientifiquement correctes puisqu'elles reposent sur une association statistique de symptômes. Le problème est qu'elles sont devenues hégémoniques et une référence pour la recherche, l'enseignement et la pratique. Elles ont pourtant permis des avancées majeures non discutables, mais elles apparaissent aujourd'hui comme un frein à la recherche sur de nombreux points.

III. Limites

La recherche sur la schizophrénie de ces dernières décennies se heurte à la problématique de la définition des troubles schizophréniques. D'une part, il semblerait que les limites de la catégorie « schizophrénie », issue des classifications statistiques utilisées en pratique courante, soient floues. En effet, la limite entre normalité et pathologie, la limite avec d'autres pathologies telle que le trouble bipolaire, ou encore les variations des caractéristiques transculturelles constituent des arguments en faveur de la porosité de la catégorie diagnostique. D'autre part, il semblerait que les patients répondant au diagnostic de schizophrénie soient très variés sur le plan génétique, neuro-anatomique, fonctionnel, thérapeutique, de la symptomatologie ou encore du cours évolutif de la maladie. L'hypothèse d'une hétérogénéité de la schizophrénie est appuyée par des résultats d'études cliniques. Nous avons voulu recenser les résultats de la recherche qui semblent se heurter au problème de la définition du trouble par les classifications statistiques internationales.

A. Frontières de la catégorie schizophrénie

Si l'on considère les frontières de la catégorie schizophrénie avec la normalité ou la présence de symptômes infra-cliniques ou bien encore avec d'autres troubles décrits dans les classifications internationales, on s'aperçoit qu'elles ne sont pas si étanches que ne voudrait leur définition.

Les symptômes psychotiques sont fréquents en population générale. Les taux de prévalence et d'incidence des expériences psychotiques positives en population générale

seraient de 8 et 3% soit respectivement 10 et 100 fois plus que les taux de prévalence et d'incidence des troubles psychotiques (64). Ils sont transitoires dans la grande majorité des cas (65) et seraient la manifestation d'une vulnérabilité à la schizophrénie et aux troubles apparentés. L'hypothèse selon laquelle il existe une continuité épidémiologique, psychopathologique, longitudinale, familiale et étiologique de la schizophrénie avec les troubles apparentés (64), et les troubles infra-cliniques remet en question la limite entre normalité et pathologique de la schizophrénie. Cette hypothèse est appuyée par l'étude des facteurs environnementaux (stress, hypoxie, toxines) (66) illustrée par les modèles dits de vulnérabilité stress-environnement.

Les explorations en neuroimagerie structurale de la schizophrénie ont permis de mettre en évidence des altérations robustes et reproductibles dans de nombreuses régions cérébrales, plus particulièrement dans les régions fronto-temporales. Cependant, malgré des résultats préliminaires encourageants, le chevauchement entre la variabilité cérébrale normale et les modifications pathologiques est à ce jour encore trop grand pour que ces anomalies puissent être utilisées comme marqueur diagnostique fiable (67).

Les frontières entre la schizophrénie et d'autres pathologies psychiatriques ne sont pas toujours aisément marquées. L'exemple le plus courant est la délimitation diagnostique de la schizophrénie avec le trouble bipolaire :

- au niveau symptomatique d'abord, les deux symptômes de premier rang décrits par Schneider et cités dans le DSM-IV par exemple, sont plus fréquents et sévères dans la schizophrénie que dans le trouble bipolaire, mais ils ne sont pas discriminants (68). En effet, tandis qu'un ratio de probabilité diagnostique (diagnostic likelihood ratio LR) doit être de 10 pour présenter un intérêt diagnostique (69), celui des symptômes de premier rang est seulement de 2 (70). La co-occurrence des symptômes thymiques et schizophréniques est de l'ordre de 40% (31) ;

- au niveau génétique ensuite, il existe un recouvrement des susceptibilités génétiques entre le trouble bipolaire et la schizophrénie pour certains allèles (71). En effet, les études génétiques dans le trouble bipolaire (72,73) et la schizophrénie (74–79) montrent qu'il existe une agrégation familiale des deux pathologies. Il existerait des régions chromosomiques communes impliquées dans les deux troubles (80,81) ;
- les données de la neuroimagerie (82) vont aussi dans le sens d'un continuum de maladies entre trouble bipolaire et schizophrénie. Entre schizophrénie, psychoses affectives et troubles de l'humeur non psychotiques, les changements cérébraux seraient dus à des différences qualitatives ;
- en neuropsychologie, il existe des différences de performances entre trouble bipolaire et schizophrénie mais elles ne sont pas discriminantes d'une étiologie ou physiopathologie sous jacente (83) ;
- enfin, les traitements médicamenteux utilisés dans ces deux pathologies (antipsychotiques, thymorégulateurs) ont des efficacités transversales.

En dehors du trouble bipolaire, certains auteurs précisent que les troubles dysphoriques ou anxio-dépressifs font partie intégrante de la psychopathologie de la schizophrénie (84,85).

D'autres troubles remettent également en question les limites de la catégorie schizophrénie. Le trouble schizo-affectif, par exemple, reste au centre des débats selon lesquels pour certains, n'aurait pas de validité génétique et serait une forme de schizophrénie (86), et pour d'autres, serait un trouble à part entière (87–89).

Enfin, beaucoup de questions sont posées sur la frontière entre la schizophrénie et les troubles envahissants du développement (TED), à savoir si ces derniers pourraient être « une forme de schizophrénie précoce ». Une étude montre qu'un tiers des patients

diagnostiqués TED dans l'enfance ont un diagnostic de schizophrénie à l'âge adulte suivant un tableau de type « psychose chronique » (90).

Les grandes études internationales de la schizophrénie ont soulevé la question de la validité transculturelle des catégories diagnostiques. Même s'il est admis que la schizophrénie est un trouble universel, une étude a montré que les patients bipolaires afro-américains et hispano-américains se voyaient attribuer plus souvent un diagnostic de schizophrénie et ce d'autant plus qu'ils présentaient des hallucinations auditives ou qu'ils étaient jeunes (91). Cependant, l'élévation du risque relatif migrant-schizophrénie disparaît lorsque l'instrument diagnostique standardisé est adapté à la culture du patient (92).

B. Hétérogénéité intrinsèque de la catégorie schizophrénie

S'il est facile d'imaginer des frontières mouvantes à la catégorie schizophrénie avec la normalité ou d'autres troubles, il semblerait également qu'elle soit intrinsèquement hétérogène.

Cette hétérogénéité s'illustre sur un plan thérapeutique d'abord. La clozapine a un effet supérieur chez les patients présentant une résistance aux antipsychotiques que l'on dit alors atteints d'une « schizophrénie résistante » (93). Aux vues de cette différence pronostique, la schizophrénie résistante pourrait donc constituer un sous-type diagnostique dans les classifications statistiques internationales. Même si la clozapine est efficace chez 30% des patients résistants (ce qui fait de la catégorie schizophrénie résistante une catégorie hétérogène), l'hypothèse selon laquelle il existerait un déséquilibre cortico-sous-cortical de la transmission dopaminergique par perte de réactivité chez ces patients n'a pas trouvé d'appuis suffisants (94).

D'autres études ont aussi tenté de redéfinir la nosologie par l'étude des réponses pharmacologiques (95) sans conclusion probante. Il semblerait que les réactions thérapeutiques au seul traitement des épisodes dépressifs chez les patients bipolaires ou dans plusieurs autres sous-groupes de pathologies mineures soient compatibles avec des fonctions psychobiologiques caractéristiques. Des différences individuelles dans le métabolisme des médicaments, la consommation de toxiques ou la sensibilité biologique aux médicaments, peuvent atténuer l'identification fiable des sous-groupes cliniquement distincts de répondeurs aux médicaments. À ce jour, aucun désordre biologique spécifique des sites d'actions médicamenteux n'a pu être mis en évidence.

La neuroimagerie fonctionnelle donne des résultats très intéressants car elle retrouve des résultats contradictoires qui pourraient s'expliquer par une différence de processus neuropathologiques. En effet, bien qu'une méta-analyse récente soutienne la notion d'une hypofrontalité dans la schizophrénie (96), il semble que celle-ci puisse diversement être mise en évidence selon la tâche cognitive utilisée et le sous-type de patients étudiés (97). La neuroimagerie fonctionnelle a ainsi montré que les patients atteints de schizophrénie familiale ou sporadique ont des profils de débits sanguins régionaux différents. Une différence est également montrée sur les plans cliniques et physiologiques. L'hypothèse posée est qu'il existerait des sous-groupes de schizophrénie avec des fondements neuronaux distincts. Même si l'on fait le constat depuis longtemps qu'il existe une dérégulation dopaminergique dans la schizophrénie, il semblerait qu'elle puisse provenir de plusieurs mécanismes différents sous-jacents. La dérégulation ne serait qu'une voie finale commune à différents sous-types physiopathologiques (98).

L'étude des marqueurs endophénotypiques constitue un des espoirs pour le diagnostic précoce des troubles. La mesure de l'intensité des signes neurologiques mineurs semble être un marqueur fiable de la prédisposition à la schizophrénie et leur facilité

d'utilisation a encouragé les chercheurs à tenter d'affiner la corrélation phénotype/génotype dans les études génétiques par des modèles de vulnérabilité. Cependant, il n'a pas été possible de les utiliser dans la distinction de sous-groupes de schizophrénie, du fait de l'absence de pouvoir prédictif des marqueurs endophénotypiques sur l'évolution et la réponse thérapeutique. Molina et Blanco essaient de comprendre les raisons de l'échec à trouver des fondements biologiques à la schizophrénie. Ils concluent que « la difficulté à reproduire les résultats biologiques dans la schizophrénie peut se rapporter à l'hétérogénéité intrinsèque entre les échantillons de patients, acquis par les critères diagnostiques actuels » (99).

Les études génétiques retrouvent un grand nombre de gènes reliés à la psychose, qu'ils soient présents chez des patients avec un diagnostic de schizophrénie, de trouble bipolaire ou de dépression avec caractéristiques psychotiques (100). La conclusion de Marie-Odile Krebs illustre les grandes lignes de ces recherches : « en réalité, le domaine de la génétique de la schizophrénie a fait au travers de ces études une avancée majeure : nous redécouvrons aujourd'hui que la maladie schizophrénique est encore plus hétérogène que l'hypertension ou le diabète de type 2 pour lesquelles une approche similaire a donné des résultats plus informatifs, quoique globalement décevants » (101). Pour Franck Bellivier, « cela suppose de faire l'hypothèse selon laquelle les maladies psychiatriques ont, comme les autres maladies complexes, les caractéristiques suivantes : (1) ce sont des maladies multifactorielles qui résultent de l'interaction de nombreux facteurs de vulnérabilité génétiques et non génétiques ; (2) deuxièmement, il existe vraisemblablement une hétérogénéité génétique et des phénocopies, de sorte que tous les sujets malades ne sont pas porteurs de facteurs de vulnérabilité génétique ; (3) les facteurs de vulnérabilité génétique présentent probablement une pénétrance incomplète et une hétérogénéité d'expression phénotypique, allant des formes les plus frustes aux archétypes cliniques

complets, de telle sorte que tous les sujets porteurs de facteurs de vulnérabilité génétique ne sont pas « malades » au sens des classifications diagnostiques catégorielles » (102).

Mais c'est sur le plan clinique que l'on trouve nombre d'études en faveur de l'hétérogénéité de la schizophrénie. En effet, la difficulté est parfois grande pour le clinicien de trouver la catégorie qui décrirait au mieux les signes présentés par son patient. Aucun symptôme n'étant pathognomonique, il se peut qu'un même code diagnostique issu des classifications internationales soit retrouvé dans l'analyse symptomatique de deux patients qui ne partagent aucun de leurs symptômes (103).

Par ailleurs, les résultats concluants des études cliniques portant sur les dimensions symptomatiques ou sur les facteurs de risque de la schizophrénie (facteurs prénataux (104), l'urbanité (105), facteurs obstétricaux (106,107) et études d'agrégation familiale (108,109)) n'ont pas pu permettre de dessiner une architecture nouvelle pour ce trouble. D'autres études démontrent cependant l'existence de sous-types de schizophrénie. Par exemple, selon la présence ou non d'hallucinations visuelles, ont été décrites des différences :

- sur le plan clinique ; les patients avec un début précoce dans l'enfance ont plus d'hallucinations dans toutes les modalités (110) ;
- en neuroimagerie fonctionnelle et structurale il existe des modèles de connectivité différents chez les patients atteints de schizophrénie qui dépendent des modalités sensorielles touchées par les hallucinations (visuo-auditives ou visuelles) avec une implication spécifique de l'hippocampe dans les hallucinations visuelles (111) ;
- et, grâce à une méthode d'imagerie spécifique qui montre que les hallucinations visuelles sont plus fortement associées à des troubles neuro-développementaux (112).

Enfin, l'étude de l'évolution à moyen et long terme de la schizophrénie retrouve une grande hétérogénéité des cours évolutifs de la maladie. Cliniquement, il existe un degré élevé

de variabilité interindividuelle. Les débuts de la maladie par exemple sont de présentation variée, tant dans le mode de début, que dans la symptomatologie ou la durée de la période prodromique. Les taux de rechutes au premier épisode sont également très variables comme les durées des intervalles libres ou des exacerbations. Le pronostic à court terme autour du premier épisode est conditionné par de nombreux facteurs environnementaux (facteurs sociaux, âge et mode de début des troubles, sexe) qui ne permettent pas encore de manière certaine d'isoler de grands profils évolutifs et donc de prédire l'évolution à long terme. Pour ce qui est du pronostic à long terme, il semblerait que les issues finales à la maladie soient très variées, entre guérison et maladie chronique évolutive et continue. Il est certain que la non homogénéité des méthodologies utilisées dans les études a introduit des biais, mais on peut également émettre l'hypothèse que c'est la population étudiée qui n'est pas homogène.

La catégorie schizophrénie telle qu'elle est décrite par les classifications statistiques internationales et telle qu'elle est utilisée dans la recherche pour sélectionner les patients semble être limitante, à la fois par son hétérogénéité intrinsèque et par ses frontières mouvantes avec d'autres troubles, ou avec la normalité. Les auteurs du DSM eux-mêmes reconnaissent cette faiblesse (113). Malgré ce constat, la neurobiologie ne parvient pas encore à trouver des profils-types de patients atteints en fonctions de critères spécifiques, qu'il s'agisse de spécificité d'action thérapeutique ou de marqueurs de vulnérabilité et les études génétiques ne semblent pas plus informatives. Ces exemples viennent probablement illustrer le fait qu'il n'existe probablement non pas un mais plusieurs processus de la maladie, tous regroupés dans une même entité catégorielle. Il paraît donc difficile d'en isoler les caractéristiques propres à chacun.

Pour de nombreux auteurs de la littérature, la recherche doit nécessairement trouver des solutions pour pouvoir continuer à progresser dans la quête des mécanismes

physiopathologiques de la maladie. L'exemple le plus marquant est celui du projet Research Domain Criteria (RDoC) porté par le National Institute of Mental Health (NIMH) qui a pour but de refonder la clinique psychiatrique à partir des neurosciences comportementales en se positionnant dans une démarche dimensionnelle, opposée à la construction catégorielle des classifications internationales (114). Or si les catégories nous limitent, elles nous informent aussi par leur variabilité intrinsèque, notamment au niveau des présentations cliniques. L'étude du cours évolutif de la schizophrénie nous paraît être une piste pour observer les différents chemins qui pourront être pris par des patients initialement « catégorisés » schizophrènes.

IV. Évolution de la schizophrénie

Les connaissances sur le cours évolutif de la schizophrénie et sur son pronostic à moyen et à long terme sont globalement assez peu satisfaisantes car les résultats concordent peu. Comme nous venons de le voir cette variabilité pourrait être liée à l'hétérogénéité intrinsèque de la maladie et au biais introduit par les classifications. Historiquement, les premières études épidémiologiques ont cherché à préciser la durée et l'issue de la maladie. On décrivait une maladie soit chronique avec une succession d'épisodes aigus se poursuivant au long cours, soit continue, sans périodes de rémission entre les épisodes. Kraepelin avait remis en question le fait que la démence précoce avait une évolution inéluctablement péjorative, principe sur lequel il s'était basé pour sa définition. Soixante ans plus tard, Bleuler observait une bonne évolution dans 10% des cas, intermédiaire dans 61% des cas et mauvaise dans seulement 29% des cas. L'évolution de la schizophrénie reste difficile à évaluer aujourd'hui. Au XX^e siècle, les recherches se sont centrées sur le devenir à moyen et à long terme, par l'étude de trois grands domaines que sont : le domaine symptomatique, le domaine fonctionnel et le domaine cognitif (115). Pour la CIM-10, « l'évolution, très variable, n'est pas obligatoirement chronique ou continue. Dans un certain nombre de cas, variable selon les cultures et les populations, elle peut se faire vers une rémission complète ou quasi-complète ». Quels sont ces facteurs de variabilité évolutive ? Quel dessin peut-on faire de l'évolution de la schizophrénie d'après les connaissances actuelles ?

A. Rappel méthodologique

1. Types d'études

Robins, en 1979 (116), distingue trois types d'études longitudinales :

- les études rétrospectives ou « follow-back » dans lesquelles l'inclusion des patients se fait au moment du contact avec les services de soins. Les données viennent de l'interrogatoire des patients ou des dossiers cliniques. La maladie est généralement étudiée sur une durée supérieure ou égale à 10 ans. L'inconvénient est qu'elles ne tiennent pas compte des évolutions favorables, ces sujets étant perdus de vue ;
- les études prospectives ou « real-time » dans lesquelles inclusion et évaluation commencent au début de la maladie. Les mêmes investigateurs évaluent la même cohorte avec les mêmes instruments. L'exemple le plus marquant est l'étude OMS multacentrique « the WHO Coordinated Multicenter Study on the Course and Outcome of Schizophrenia » (117) ;
- les études de cohorte historique (118) sont un compromis entre les deux précédentes. L'inclusion des cas est rétrospective au début de la période de suivi choisie et le suivi est prospectif.

Ces études présentent des différences de qualité. Le type prospectif étant le type idéal. Les études qui nécessitent des données rétrospectives, entraînent des biais d'information et de remémoration et donc, une mauvaise comparabilité des résultats.

2. Indicateurs

a) *Des états terminaux de la maladie*

Il s'agit de l'évolution à long terme (10 ans et plus). Elle se divise classiquement en bonne ou mauvaise : rétablissement complet, persistance d'états résiduels mineurs ou chronicité sévère. Il n'y a pas de définition consensuelle en ce qui concerne la rémission ou la rechute. Cela pose un problème évident de difficile comparabilité des études. Durant la dernière décennie, de nombreux efforts ont été entrepris pour standardiser les définitions (115,119–122). Ces approches utilisent des facteurs mesurables et proposent une durée d'évaluation de 6 mois à 2 ans afin de prendre en compte le caractère ondulant des symptômes. Actuellement, il existe quatre systèmes principaux, celui d'Andreasen et al. (115), de Liberman et al. (123), de Nuechterlein et al. (122), et celui de Manheim (124) (tableau 7) :

- dans le système d'Andreasen, la rémission est définie par la présence de symptômes légers à réduits sur une période de 6 mois (psychotiques, désorganisation, négatifs) recueillis à l'aide d'instruments standardisés et validés : l'échelle de symptômes positifs « Scale for the Assessment of Positive Symptoms » (SAPS) (125) ; l'échelle de symptômes négatifs « Scale for the Assessment of Negative Symptoms » (SANS) (126) ; la « Positive and Negative symptom Scale » (PANSS) (127) ; et la « Brief Psychotic Rating Scale » (BPRS) (53).
- Liberman et al. (121,123) proposent sur deux années consécutives : un score BPRS de 4 ou moins sur les items positifs et négatifs ; et un bon fonctionnement social caractérisé par la moitié du temps passé au travail ou à l'école, un lieu de vie

indépendant, une absence de totale dépendance financière et au moins un contact hebdomadaire avec des pairs ;

- le système de Nuechterlein et al. (122) diffère des autres par l'ajout d'un critère de rechute et d'exacerbation. Il est basé sur l'évaluation de trois symptômes (contenu inhabituel de la pensée, hallucinations et désorganisation conceptuelle) issus de la version étendue de la BPRS, sur une période de 9 à 12 mois. Les auteurs définissent ainsi neuf catégories différentes par exemple, la rémission continue, la rémission suivie de rechutes, et les symptômes persistants stables ;
- l'équipe de Mannheim proposait d'ajouter des critères thérapeutiques à l'évaluation symptomatique standardisée (119) avec une stabilité de symptômes de faible intensité durant 9 mois en l'absence de traitement neuroleptique.

L'application de ces trois différentes définitions dans une cohorte de patients schizophrènes (cohorte ABC) montre que 20,6% des patients sont en rémission d'après le critère de Liberman, 31,8% d'après celui d'Andreasen, et 29,9% selon celui de Mannheim (128).

	Andreasen et al. 2005	Liberman et al. 2002, 2005	Nuechterlein et al. 2006	An der Heiden et al. Mannheim 1996
Définition	Symptômes légers à réduits	Score inférieur ou égal à 4 des symptômes positifs et négatifs	Contenu inhabituel de la pensée, hallucinations et désorganisation conceptuelle	Symptômes légers évalués par des échelles validées
		Bon fonctionnement social : travail > 50%, indépendance logement, pas de dépendance financière et > 1 contact hebdomadaire avec des pairs	Ajout d'un critère de rechute et d'exacerbation	Absence de traitement
Instrument	SANS, SAPS, PANSS, BPRS	BPRS	BPRS étendue	SANS, PSE, BPRS
Durée	6 mois	2 ans consécutifs	9 à 12 mois	9 mois
Taux	20,6%	31,8%		29,9%

Tableau 7 : Différentes définitions des critères de rémission et taux mesuré sur les patients de la cohorte ABC.

Au delà des critères de rémission, il existe des instruments validés et standardisés. Les plus utilisés en dehors de ceux sus-cités sont la PSE (Present State Examination) (129), la CGI (Clinical Global Impression) (130) ou encore la GAS (Global Assessment Scale) (131) ou « échelle globale de fonctionnement », EGF en français. Cette dernière permet d'évaluer le retentissement fonctionnel sur la sphère sociale et professionnelle du fonctionnement psychologique d'un individu. L'échelle mêle des critères fonctionnels purs (GAF-F) à des critères symptomatiques (GAF-S). Les taux d'EGF sont variables selon les études, allant de 61% (132) à 3% (133). Ces mesures manquent de fiabilité (134–137) et de validité (138). En effet, elles se heurtent à la problématique de leur définition parfois peu rigoureuse et consensuelle, ou à la variabilité introduite par les paramètres cliniques, psychosociaux et de durée d'observation. Certains auteurs proposent de pallier au problème par l'introduction d'évaluations à intervalles réguliers durant la période de suivi (119).

b) Du cours évolutif

À côté des mesures des états terminaux de la maladie, les études du cours évolutif de la schizophrénie portent aussi sur l'observation des différentes phases de la maladie et leurs caractéristiques (figure 3) :

- la phase prodromique est définie comme la période rétrospective des 6 mois avant le premier contact avec la psychiatrie, c'est la phase d'apparition des premiers symptômes aspécifiques ;
- la phase pré-morbide couvre toutes les années de l'enfance avant la phase prodromique, elle correspond au risque de développer la maladie ;
- le premier épisode psychotique signe l'entrée dans la maladie. On étudie ses caractéristiques comme l'âge de début des troubles, le mode de début, le type de symptômes présentés ou la durée de psychose non traitée (Duration of Untreated

Psychosis ou DUP), qui correspond au laps de temps entre l'apparition des premiers symptômes psychotiques et l'introduction d'un traitement spécifique ;

- l'analyse symptomatique ou fonctionnelle analyse l'occurrence, la persistance, les changements et le rythme des symptômes ou du niveau de fonctionnement global entre le début et la fin de la maladie, mais aussi les effets du traitement.

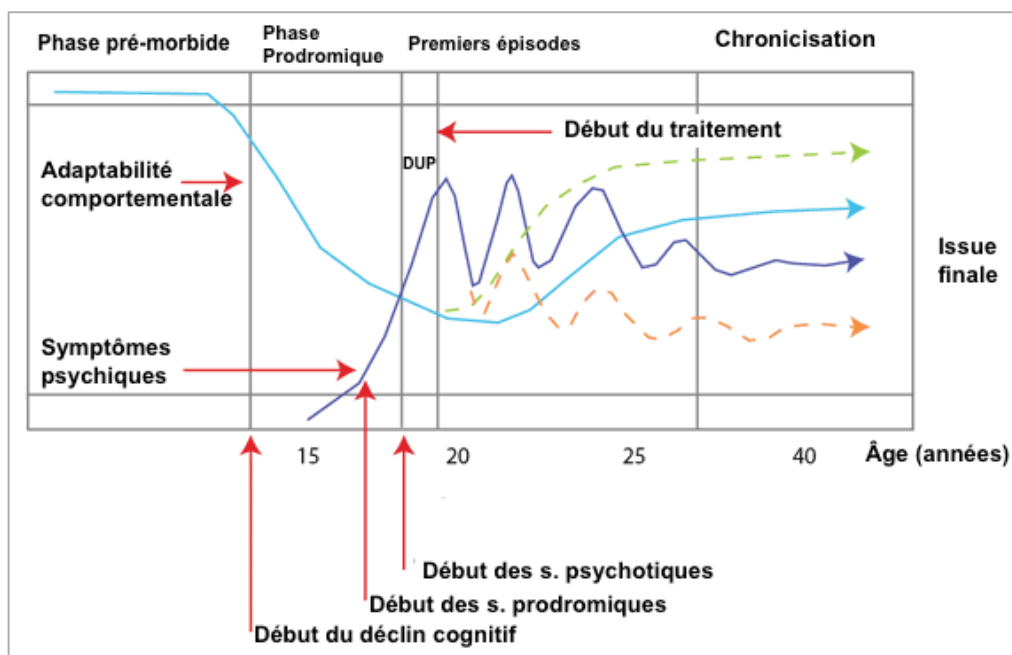


Figure 3 : Schéma récapitulatif des différentes étapes de la maladie schizophrénique (139).

Les critères les plus fréquemment utilisés pour la description du cours évolutif de la schizophrénie sont les dimensions symptomatiques, le fonctionnement social, l'évaluation cognitive et le handicap car ils sont fortement associés à la maladie. Les facteurs environnementaux et la personnalité sont également des critères de variabilité de l'évolution. À l'inverse, le statut démographique ou socioéconomique, les troubles comportementaux et la qualité de vie sont peu ou pas associés à la maladie.

3. Historique

Les études de l'évolution de la schizophrénie ont débuté historiquement en 1972, par les travaux de Bleuler et son équipe dans les pays germanophones (140). Bleuler évoquait alors son impression d'observer une diminution du nombre de cas sévères chroniques et « catastrophiques » à partir du début des années 20, probablement en lien avec l'amélioration de la prise en charge médicale et sociale. Par la suite, d'autres études vinrent confirmer le recul de la morbidité pressenti par Bleuler avec des taux de guérisons croissants à partir du début des années 50 (141). De ces premières études historiques, on peut également citer (tableau 2) :

- l'étude de l'Iowa 500 (142) en 1975 aux États unis : 186 patients suivis durant 35 ans ;
- l'étude de Lausanne (143) en 1976 en Suisse : 289 patients suivis durant 64 ans ;
- l'étude de Bonn (144) en 1979, en Allemagne : 502 patients suivis durant 22.4 ans.

Dans le cadre d'un programme international, l'OMS a coordonné, à partir des années soixante, trois grandes études sur la schizophrénie dont les premiers résultats parurent dans les années quatre-vingt (145) (tableau 3) :

- chronologiquement, la première fut l'IPSS, (International Pilot Study of Schizophrenia) initiée en 1966, dans le but d'étudier de façon prospective, transculturelle et comparative la schizophrénie à travers 9 pays, sur 1202 patients (146) ;
- puis la RAPyD (Reduction and Assessment of Psychiatric Disability) (124) incluant 520 patients dans 7 pays. Son but était l'exploration du handicap social et des troubles du comportement après un premier épisode psychotique. Elle permit de s'intéresser plus précisément aux prédicteurs du pronostic de la maladie ;
- une troisième étude, la DOSMeD, (Determinants of Outcome of Severe Mental Disorders Study) (147) fut mise en œuvre suite aux résultats de l'IPSS dans 10 pays sur 1043 patients. Elle était centrée sur l'incidence, l'histoire naturelle et les facteurs influant sur le cours évolutif et l'issue de la maladie.

D'autres études ont par la suite vu le jour dans un but de précision ou de comparabilité des études menées dans les différents centres collaborateurs de l'OMS (tableau 4) :

- la cohorte de premier épisode de Mannheim en Allemagne (124) sélectionnée à partir des données de l'étude RAPyD de l'OMS ;
- l'étude du Chestnut Lodge (148) aux États-Unis : 446 patients suivis sur une moyenne de 15 ans ;
- l'étude du Vermont (149) : 269 patients, 32 ans.

	Études historiques			
	Burghölzli	Iowa 500	Lausanne	Bonn
Réf	Bleuler et al.	Tsuang et Winokur	Ciampi et Müller	Huber et al.
Année	1972	1975	1976	1979
N	203	186	289	502
Durée (ans)	23	35	64	22,4

Tableau 8 : Études historiques de l'évolution de la schizophrénie

	Études OMS		
	International Pilot Study of Schizophrenia (IPSS)	Reduction and Assessment of Psychiatric Disability (RAPyD)	Determinants of Outcome of Severe Mental Disorders Study (DOSMeD)
Réf	OMS	Jablensky et al.	Sartorius et al.
Année	1979	1980	1986
N	1202	520	1043
Durée (ans)	2, 5	1, 2, 5	1, 2

Tableau 9 : Études historiques de l'OMS

	Études De Deuxième Génération		
	Cohorte de Mannheim du 1 ^{er} épisode (IPSS)	Étude du Chestnut lodge	Étude du Vermont
Réf	Jablensky et al.	McGlashan	Harding et al.
Année	1980	1984	1987
N	70	446	269
Durée (ans)	14	15	32

Tableau 10 : Études de deuxième génération

B. Résultats

1. États terminaux de la maladie

Les recherches sur l'évolution des troubles schizophréniques sont étroitement liées à l'évolution des conceptions de la maladie. Bleuler signale une mortalité un peu plus élevée que dans la population générale. Il reprend la description des terminaisons de Kraepelin dont il décrit 9 types : guérison ; guérison avec déficit ; abêtissement simple ; faiblesse d'esprit avec incohérence du langage ; faiblesse d'esprit hallucinatoire ; dérangement hallucinatoire ; démence paranoïde ; abêtissement radoteur ; abêtissement apathique. Les premières études recensant les états terminaux portent sur la durée d'hospitalisation (150) ou sur les données hospitalières (entrées-sorties) (151–153) mais ne procurent pas suffisamment de données valides sur le cours de la maladie. Bleuler retrouve une bonne évolution dans plus de la moitié des cas dont plus de 20% de rétablissements complets, une persistance d'états résiduels mineurs pour 24 à 33% des cas, et une chronicité sévère dans 12 à 24% des cas (140). Ciompi retrouve à peu près les mêmes résultats avec 50,4 % d'évolutions favorables (guérison ou état résiduel léger) et 49,6% d'évolutions défavorables (état résiduel moyen ou grave)(143).

Une méta-analyse montre qu'entre 1895 et 1955, le taux de rémission était estimé à 35% contre 49% entre 1956 et 1985, différence qui peut être expliquée par l'utilisation des neuroleptiques. Des années 1986 à 1992, le taux de rémission chute à 36%, alors que l'on aurait pu s'attendre à un meilleur résultat étant donné d'une part l'arrivée sur le marché des neuroleptiques de deuxième génération et d'autre part le développement des méthodes

psychothérapeutiques et de réadaptation (154). Le choix de la population d'étude peut aussi influencer sur les résultats. Par exemple, les études du Chestnut Lodge et du Vermont ont montré des résultats contradictoires. Au Chestnut Lodge, hôpital situé en zone urbaine, 64% des patients au terme du suivi étaient considérés comme étant en incapacité ou avec un fonctionnement marginal. À l'inverse, dans le Vermont, zone rurale, 68% des patients n'avaient plus de symptômes au terme du suivi.

Ainsi, les années 90 ont vu naître une nouvelle génération d'études dont l'objectif était de préciser certaines de ces incohérences en essayant de résoudre les problèmes méthodologiques limitant les études précédentes, notamment par la standardisation des données. Parmi elles on peut citer :

- l'étude « Washington IPSS cohort study », (155) ;
- l'étude ISoS, « International Study of Schizophrenia » (117) ;
- l'étude ABC (Age, Beginning, Course), étude prospective à grande échelle, dont l'objectif est l'exploration des débuts de la maladie et notamment des différences homme/femme (128).

L'étude ISoS de l'OMS retrouve plus de la moitié des patients guéris au terme du suivi. Dans l'étude de Ganey et al. à Sofia basée sur la cohorte de l'étude OMS « WHO Disability Study » (156), l'issue apparaît également majoritairement favorable : 55% des patients s'améliorent dans les dix années qui suivent la première admission et dans seulement 20% des cas, leur état se détériore. À l'inverse, Mason et al. (157) à Nottingham et Wiersma et al. (158) à Groningen ne trouvent aucun argument en faveur de l'existence d'une guérison sur le long terme. Les premiers résultats de l'étude ABC décrivent 29.9% des patients en rémission, 7.5% asymptomatiques sous traitement et 62.6% avec des symptômes négatifs ou positifs.

Même si certains résultats s'accordent sur le fait que le pronostic à long terme de la schizophrénie peut être bon avec d'importants taux de rémission, les différences dans le choix du type d'étude, des échantillons de patients, des critères et des longueurs des périodes de suivi, ont pour conséquence une grande hétérogénéité de résultats sans que l'on puisse conclure sur l'évolution à long terme (119). Le tableau 4 reprend les caractéristiques et résultats de certaines grandes études de suivi prospectif à long terme après un premier épisode (159).

Référence	Lieu	Durée de suivi	N Inclus / suivis	Caractéristiques de l'échantillon	Résultat	Stabilité diagnostique
Bottlender, 2003 ; Bottlender, 2004 ; Jäger, 2004 ; Möller, 2000	Munich, Allemagne	12 et 15 ans	241/222	CIM-10: 105 SZ, 41 SA, 95 AFFEC	EGF : SZ-46; SA-61; AFFEC-68	Non rapporté
Harrison, 1994; Mason, 1997; Mason, 1996; Mason, 1995	Nottigham, Royaume Uni	13 ans	99/95	67 SZ d'après CIM-9	Médiane 1 ^{ère} rechute = 1,4 ans; 1 ^{ère} réadmission = 1,75 ans; stabilité après 5ans; 18% sans rechutes	DSM-III-R : 86 rediagnostiqués au terme du suivi. SZ = 100% stable; 20 non-SZ (dont 17/20 SF) devenus SZ CIM-10 : 88.6% des dc de SZ étaient maintenus
Weirsmas, 1998	Groningen, Pays Bas	15 et 17 ans	82/50	CIM-9 Psychose fonctionnelle non-AFFEC	27% rémission complète à 15 ans; 50% de rémission partielle ou de non rémission ; 11% de psychose chronique ; 12% perdus de vue	Non rapporté
Ganev, 2000; Ganev, Onchev, & Ivanov, 1998	Sofia, Bulgarie	16 ans	60/55	Début de la maladie <2 ans avant première évaluation ; CIM-9 SZ ou autre trouble psychotique ;	55% avec handicap ; 24% vivent seuls ; 46% de symptômes continus ; 13% de symptômes épisodiques	Non rapporté
Marneros, Deister, & Rohde, 1991, 1992	Cologne, Allemagne	25 ans	402/355	DSM-III « modifié » : 148 SZ, 101 SA, 106 AFFEC. Étude rétrospective.	EGF-S moyen : SZ-42.1; SA-76.2; AFFEC-87.4	90% des diagnostics de SZ au premier épisode, stables après 25 ans de suivi
Harrow, 2000; Herbener & Harrow, 2001; Herbener, 2005; Marengo, 1991; Racenstein, 2002	Chicago	10 et 20 ans	260/210	Diagnostic RDC (Research Diagnostic Criteria) ; 52 SZ ; 20 SA ; 36 autres troubles psychotiques ; 42 AFFEC non psychotiques	56% des SZ et 50% des SA sous neuroleptiques; Patients SZ ont un plus faible fonctionnement professionnel 13% des SZ avec symptômes travaillent EGF moyen = 51.5; 82% vivent autonomes depuis plus de 5 ans ; 49% avec handicap ; 98% sous traitement 5% guéris ; 3% symptômes résiduels ; 49% épisodes multiples	Non rapporté
Stirling, White, Lewis, et al., 2003	Manchester, Royaume Uni	10,5 ans	112/49	DSM-IV : 84% SZ	EGF moyen = 51.5; 82% vivent autonomes depuis plus de 5 ans ; 49% avec handicap ; 98% sous traitement 5% guéris ; 3% symptômes résiduels ; 49% épisodes multiples	Non rapporté
Eaton, 1998; Thara, 1994	Madras, Inde	10 ans	90/76	CIM-9 SZ, 1 ^{er} épisode	rémission complète ; 28% rémission incomplète; 4% symptômes continus	Non rapporté

Référence	Lieu	Durée de suivi	N Inclus / suivis	Caractéristiques de l'échantillon	Résultat	Stabilité diagnostique
Kua, 2003; Tsoi & Wang, 1991	Singapour	10, 15 et 20 ans	402/290/300/216	CIM-9 SZ, 1 ^{ère} admission	<u>10 ans</u> : 45% sans emploi ; 44% sans traitement ; 35% fonctionnement pauvre <u>15 years</u> : 52% sans emploi ; 47% sans traitement ; 38% fonctionnement pauvre <u>20 ans</u>: 53% sans emploi ; 48% sans traitement ; 35% fonctionnement pauvre	Non rapporté
Wiersma, Wanderling, Dragomireck, et al., 2000	6 Sites ISoS : Dublin, Groningen, Mannheim, Nottingham, Prague, Sofia	15 ans	500/349	CIM, troubles psychotiques non affectifs	Rémission complète de 25% (Sofia) à 61% (Nottingham); taux de handicap social : aucun - 14%; mineur - 26%; modéré - 34%; sévère - 25%	Non applicable
Harrison, Hopper, Craig, et al., 2001	14 sites ISoS	15, 25 ans	1,171/776	502 SZ; 274 autres troubles psychotiques	50.2% symptômes continus ou épisodiques ; EGF-F = 50.7 (rang 16.7–77.8); EGF-S moyen = 54.0 (8.3–78.4)	Non applicable
Hopper & Wanderling, 2000	13 sites ISoS	13, 17 ans	410	CIM-10 SZ: 319 des pays développés ; 183 de pays en voie de développement	among ICD-10 SZ: 38% in developed versus 27% in developing countries were continually psy; 46% in developed versus 73% in developing countries worked in past 2 years	Non applicable

EGF : Échelle d'Évaluation Globale du Fonctionnement (ou GAF pour Global Assessment of Functioning - APA, 1994) symptomatique (EGF-S) ou fonctionnelle (EGF-F), SZ = schizophrénie, SA = trouble schizoaffectif, SF = trouble schizophréniforme, AFFEC = trouble de l'humeur, ISoS = International Study of Schizophrenia (Étude internationale de la schizophrénie coordonnée par l'Organisation Mondiale de la Santé).

Tableau 11 : Études de suivi à long terme de première admission de la schizophrénie initiées après 1975, adapté de Bromet et al., 2005 (160)

2. Étude des différentes phases de la maladie

Une manière différente d'étudier le cours évolutif de la schizophrénie est de s'intéresser aux caractéristiques des différentes phases de la maladie. En effet, la schizophrénie n'est pas toujours d'évolution lentement progressive et continue. On peut

diviser la maladie en diverses étapes. La recherche récente s'est particulièrement intéressée à l'évolution des phases précoces, et à l'étude des dimensions symptomatiques. Nous aborderons ces diverses approches en suivant les différentes phases de la maladie, les sous-types de schizophrénie ainsi que les analyses des trois dimensions principales que sont les dimensions symptomatique, fonctionnelle et cognitive.

a) *Prémorbide et prodromique*

Les prodromes et symptômes pré-morbides sont tous les symptômes, signes et modifications du comportement qui peuvent être interprétés comme un signe avant-coureur de la maladie et qui se manifestent respectivement pendant les phases prodromique et pré-morbide. Les prodromes sont à l'origine de troubles objectivés, contrairement aux symptômes pré-morbides qui sont asymptomatiques. Les prodromes sont aspécifiques (161) et présents chez 75% des patients présentant un premier épisode psychotique (162). Ce sont généralement des troubles de l'humeur (humeur dépressive, anxiété, dysphorie, irritabilité), des troubles cognitifs (troubles de l'attention et de la concentration), un isolement social, des comportements obsessionnels et également parfois la survenue de brefs symptômes positifs atténués dont la durée est généralement inférieure à une semaine (illusions, idées de référence et pensées magiques) (163–165).

La phase pré-morbide peut être évaluée par l'échelle « pré-morbid adjustment scale » (PMA) (166). Elle peut être utile dans le repérage des patients possédant des anomalies cérébrales au scanner comme une asymétrie ventriculaire. La pauvreté des symptômes pré-morbides est associée à un début de la maladie précoce, une sévérité des symptômes négatifs et cognitifs et une mauvaise réponse au traitement (167).

Les premiers signes prodromiques surviennent classiquement à l'adolescence ou chez l'adulte jeune. Leur durée est variable (quelques jours à plusieurs années) selon les études. Elle est de 5 ans en moyenne dans l'étude ABC (153). Plus précisément, l'altération du fonctionnement et les symptômes dépressifs apparaissent en moyenne 4,8 ans (médiane = 2,3 ans) avant le début de la maladie (Odd Ratio de 3 à 5) en comparaison aux sujets sains, tandis que les symptômes positifs apparaissent 1,3 ans avant la première admission (médiane = 0,8 ans) (168).

Durant la phase pré-morbide, les changements biologiques observés sont des traits associés au risque vie entière, mais qui ne sont pas impliqués directement dans le début des troubles (169,170). Ces facteurs neuro-développementaux ont une incidence faible et ont peu de pouvoir prédictif (171,172), ce qui rend leur analyse prospective difficile. Il faut ajouter à cela la non-spécificité des signes précoces (164).

b) Âge et mode de début des troubles

L'âge moyen d'entrée dans la pathologie se situe généralement entre 15 et 25 ans.

On note une moyenne de :

- 25,5 ans pour l'apparition du premier symptôme négatif ;
- 29 ans pour l'apparition du premier symptôme positif ;
- 30,1 an pour le premier pic de symptômes positifs ;
- 30,3 ans pour la première admission en milieu hospitalier (128).

Chez 62% des hommes et 47% des femmes, l'apparition de la maladie se situe avant 25 ans et chez 10,3% des hommes et 9,2% des femmes, les premiers signes de la maladie mentale se situent avant 15 ans. Ainsi, l'entrée dans la maladie serait plus précoce chez l'homme de 5 à 7 ans (173) avec pour conséquences une évolution plus péjorative, due à

l'émergence de processus psychotiques à des moments importants de construction identitaire, d'acquisition sociales, scolaires ou professionnelles (174).

Les débuts de la maladie ont une distribution asymétrique : 33% des troubles appartenant au spectre de la schizophrénie mettent moins d'un an à se développer, 18% ont un début aigu (4 semaines ou moins) et 68% un début chronique (1 an ou plus). La durée de premier épisode sans traitement (DUP) peut varier de quelques semaines à plusieurs années, en moyenne, 2 ans (175). Sa longueur est associée à un mauvais pronostic (176–181), la maladie étant plus sensible aux traitements neuroleptiques en premier épisode (182).

c) Premiers symptômes spécifiques

Classiquement, il est considéré qu'un tiers des épisodes psychotiques aigus sont états psychotiques brefs, un tiers évolue vers une schizophrénie et un tiers vers une maladie bipolaire. Un épisode psychotique aigu dure en général de quelques jours à quelques semaines et moins de 6 mois. La durée prolongée des symptômes au-delà de 6 mois permet de différencier un trouble psychotique bref ou un trouble schizophréniforme, d'une schizophrénie. La rechute d'un épisode psychotique aigu est généralement définie comme la persistance ou l'augmentation des symptômes positifs sur une période d'au moins 2 semaines après une période de 4 semaines sans symptômes (183). Son taux varie de 21% (184), à 25% (185) ou 30% (186) selon les études avec des définitions de la rechute différentes. Dans la cohorte OMS de l'IPSS (187), 22% des patients, incluant les premiers épisodes et les épisodes multiples n'ont pas de rechute psychotique. Si l'on considère les évolutions définies comme défavorables du premier épisode (persistance de symptômes négatifs ou multiples récurrences de symptômes psychotiques) les taux vont de 22% (155) à 60% (188).

Les patients souffrent de symptômes dépressifs 44,2% du temps, au cours des rechutes, contre 34,5% dans les intervalles libres (183). Sur 5960 patients suivis pendant 2 ans, 38,7 % n'ont jamais eu de période de rémission 15,7 % ont eu une période de rémission mais ont rechuté et 45,7 % étaient en rémission persistante (189). L'alternance d'épisodes aigus et de périodes de rémission est la règle. Sur 80 patients stables cliniquement durant 1,5 an, seuls 1% avaient des symptômes positifs permanents, 6% des symptômes dépressifs permanents et 7% des symptômes négatifs permanents (figure 4) (190).

La durée des exacerbations et des intervalles libres pour les trois dimensions est très variable. Les différences entre moyenne et médiane et l'histogramme de la figure 4 montrent une prédominance des courtes périodes d'exacerbation. L'étude des exacerbations pour chaque dimension symptomatique, montre une durée moyenne de 20,0 mois pour la dimension dépressive (médiane : 5,0), 6,3 mois pour la dimension positive (médiane : 2,0), et 23,3 mois pour la dimension négative (médiane : 5,0).

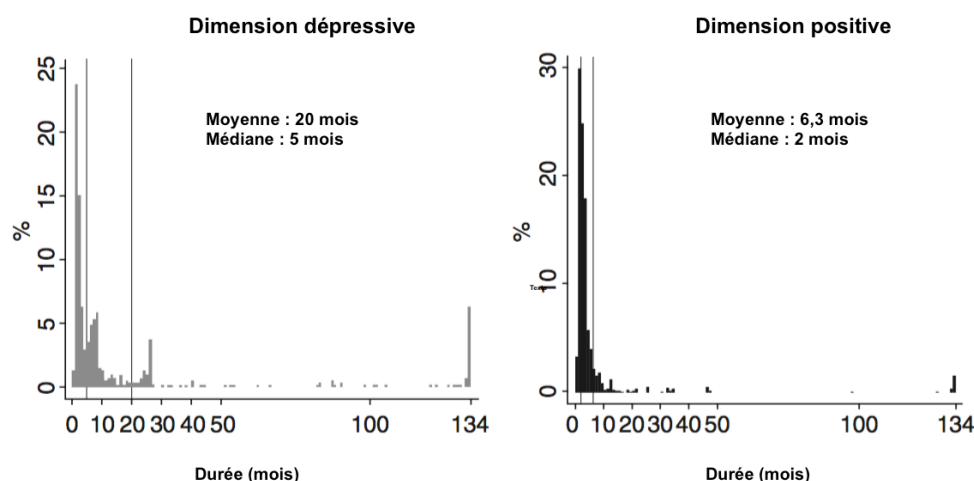


Figure 4 : Durée des exacerbations à prédominance symptomatique dépressive ou positive, adapté de Ritsner, 1991 (191)

Même si, dans l'évolution à moyen terme, se dessinent quelques constantes, il existe un degré élevé de variabilité interindividuelle concernant le rythme d'alternance, l'existence d'une rémission totale ou partielle et les symptômes présentés entre les épisodes.

d) *Chronicisation*

Après le premier épisode psychotique, l'évolution de la schizophrénie est très variable selon les patients (128,157). La chronicité (symptômes positifs continus ou symptômes négatifs persistants) et la durée des épisodes augmenteraient légèrement avec le temps (158). La symptomatologie observée entre les épisodes aigus varie selon le stade de la maladie. Il semblerait pourtant que les symptômes s'atténuent avec le temps (149,192), posant par ailleurs l'hypothèse d'une paraphrénisation tardive de la schizophrénie (193).

On pourrait en conclure que le diagnostic n'est pas constant tout au long de l'évolution de la maladie (194). Dans le tableau 1, on note pourtant une étude qui rapporte que 90% des schizophrénies diagnostiquées au moment du premier épisode conservent le même diagnostic au terme de 25 années de suivi (195,196). Dans une autre étude, sur 86 patients schizophrènes, 100% des diagnostics sont stables après 13 ans (157,197,198). Or il s'avère que les critères diagnostiques et d'inclusion sont variables selon les époques ou les classifications utilisées (199,200). Ces chiffres sont donc à relativiser.

3. Sous-types de schizophrénie en fonction de l'évolution des troubles

Dans les études qui se sont attachées à distinguer des sous-types de schizophrénie en fonction de l'évolution des troubles, on peut en distinguer deux variantes :

- celles qui basent leur définition sur la trajectoire évolutive du trouble (mode de début, continuité ou alternance d'épisodes et type de terminaison) ;
- et celles qui se centrent sur les familles de symptômes présentés pour (hébéphrénie, schizophrénie simple...).

a) Sous-types par trajectoires évolutives

En 1893, Kraepelin faisait de la trame évolutive ou marche de la maladie un caractère classificatoire de la démence précoce (201). Il avait proposé de diminuer la grande variété des types de schizophrénie à un petit nombre de trajectoires en deux modalités d'évolution des troubles : simple et ondulante. En 1980, Ciompi (143) y ajoute deux autres étapes descriptives : la caractérisation du début des troubles en aigu ou chronique et celle de l'état final divisé en rémission et troubles résiduels moyens, modérés ou sévères modélisant les différents modes évolutifs comme ci-dessous (figure 5) :

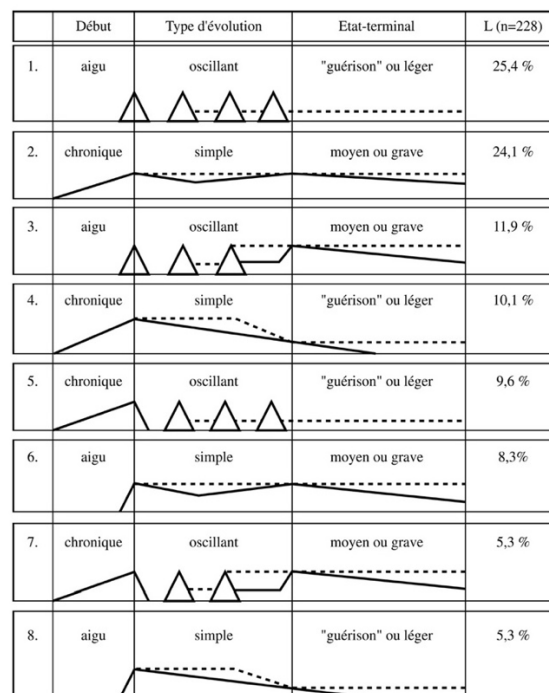


Figure 5 : Types évolutifs de la schizophrénie d'après Ciompi et al.(143)

Par la suite, des sous-types évolutifs variés ont vu le jour allant de 4 (202) à 79 (144) (pour d'autres types évolutifs, voir aussi (140,203,204)). Cependant, les tentatives de classification des patients sur le schéma proposé par Ciompi dans cinq études à long-terme (140,143,149,205,206) furent un échec (164).

b) Sous-types par regroupement de symptômes

Kraepelin a décrit des formes cliniques de démence précoce en se basant sur des distinctions symptomatiques globales : la forme catatonique avec symptômes moteurs, la forme paranoïde hallucinatoire, la forme niaise (ancienne forme hébéphrénique) avec évolution sociale défavorable, ou la forme simple sans délire. La CIM-10 (207) ou le DSM-IV (208), ont suivi la tradition kraepelinienne en ce qui concerne les sous-types. Les tentatives

de validation de ces formes cliniques n'ont montré aucun résultat concluant (209,210), poussant les auteurs du DSM-5 à abandonner ces distinctions.

Toutefois, d'autres auteurs différencient des cours évolutifs distincts entre le sous-type hébéphrénique et schizo-affectif (211). Plus récemment, des études ont tenté de distinguer des sous-types biologiquement homogènes en se basant sur des dimensions distinctes de symptômes comme les symptômes négatifs primaires (212–217), l'anhédonie (218), l'âge de début des troubles (218–221), les données biologiques issues de l'activité électrodermale (222), ainsi que sur une évaluation du fonctionnement intellectuel (223,224) ou des déficits neuropsychologiques (28,225). Chacune de ces caractéristiques semble évoluer de manière autonome, sans lien les unes avec les autres.

Si les études n'ont pas réussi à montrer l'existence de sous-types de la maladie en fonction de modes évolutifs généraux ou sur des profils symptomatiques globaux, on ne peut pas abandonner l'hypothèse qu'ils puissent exister. L'étude des dimensions symptomatiques semble constituer un espoir pour les recherches futures.

4. Domaine symptomatique

Les études symptomatiques de l'évolution de la schizophrénie ont cherché à regrouper les symptômes de manière hypothétique et observer leur évolution temporelle. Elles ont utilisé des analyses multivariées selon deux modalités (57):

- la recherche d'agréations de classes, où la ressemblance des symptomatologies entre des patients permet de déterminer des sous-classes de maladies, ce qu'ont fait nos prédécesseurs en regroupant des symptômes entre eux ;

- la recherche de dimensions symptomatiques, modèle plus récent, consiste à trouver un ensemble de symptômes, qui, parce qu'ils surviennent plus fréquemment ensemble, sont censés être le reflet d'un facteur caché dit latent. C'est cette dernière utilisation qui a primé dans l'étude des psychoses.

Les différentes études de l'analyse symptomatique de la schizophrénie sont résumées dans le tableau 12 :

Dimensions symptomatiques	Références
Type I avec symptômes psychotiques et bon pronostic sans déficit cognitif, dysfonction dopaminergique et réponse favorable aux traitements. Type II avec syndrome déficitaire et mauvais pronostic, mauvaise réponse aux traitements et des déficits neuro-développementaux.	Crow (226)
Positive et négative	Andreasen et Olsen (134)
Positive, négative et échelles psychopathologiques générales	Kay et al. (127)
Pauvreté psychomotrice, désorganisation et distorsion de la réalité	Liddle (227), Peralta (228), Keefe et al (229).
Négative, de psychotisme et de désorganisation	Arndt et al., Andreasen et al.
Négative, positive, maniaque, cognitive, anxiodépressive	Lindström, Von Knorring ; Lindenmayer et al
Négative, positive, activation, trouble dysphorique de l'humeur et comportement autistique	White et al.

Tableau 12 : Résumé des modèles d'études des dimensions symptomatiques de la schizophrénie, extrait de Ritsner, chap 1(191).

a) ***Étude d'agréations de classes***

En 1985, Crow (226) propose un modèle biologique dichotomique en se basant sur la distinction des symptômes positifs et négatifs proposée près d'un siècle plus tôt par Reynolds(17) :

- le type I avec symptômes psychotiques et bon pronostic sans déficit cognitif ; causé par une dysfonction dopaminergique, et dont on peut attendre une réponse favorable au traitement antidopaminergique ;
- le type II avec syndrome déficitaire et mauvais pronostic causé par des lésions cérébrales *in utero* ou périnatales qui correspondrait à des déficits neuro-développementaux stables.

Pour Crow, les types I et II auraient deux processus psychopathologiques indépendants mais non exclusifs. Il ne précise pas comment ils sont reliés l'un à l'autre. Actuellement, aucune étude n'a pu vérifier cette hypothèse (151,228,230–232).

En 1982, Andreasen et Olsen (233) schématisent les troubles en une seule dimension dont les extrêmes seraient d'un côté, les cas caractérisés par la présence d'anomalies cérébrales, de symptômes négatifs et d'un mauvais pronostic et de l'autre, les cas caractérisés par des symptômes positifs sans déficit cognitif, de bon pronostic. Ce modèle fut abandonné devant des résultats non concluants (234).

En 1988, Carpenter et al. (213) distinguent des symptômes négatifs primaires et secondaires. Selon eux, les symptômes négatifs primaires ou symptômes déficitaires, plus durables et stables, sont l'anhédonie, l'émoussement affectif, la pauvreté du discours, l'avolition et l'isolement social. Les symptômes négatifs secondaires ou non-déficitaires sont plus accessoires et transitoires. Ils correspondent à la pauvreté psychomotrice, la lenteur, l'anergie, le repli social et le manque de persévérance. Les symptômes négatifs primaires précèderaient le début des troubles psychotiques et persisteraient tout au long de la maladie. Ils ne répondraient pas au traitement antipsychotique et ne varieraient pas avec les

symptômes dépressifs, l'anxiété ou le traitement (235,236). Stables au cours du temps, ils seraient largement indépendants de facteurs environnementaux (213). Les symptômes négatifs secondaires, à l'inverse, fluctueraient avec les épisodes psychotiques, les symptômes dépressifs, les effets secondaires des traitements et la morbidité physique (155,235,237). Une étude souhaitant tester la validité de cette hypothèse a montré que l'évolution des symptômes négatifs secondaires ne dépendait pas des facteurs extrinsèques, contrairement à ce qui était attendu. Chez les patients atteints de troubles sévères, il semblerait que la présence de symptômes négatifs primaires soit beaucoup plus fortement corrélée avec les facteurs environnementaux que les symptômes négatifs secondaires (232).

L'interprétation de ces résultats rejoint le modèle de Jablensky (211) qui suppose un continuum de symptomatologie négative avec deux extrêmes pronostiques (un syndrome déficitaire sévère d'un côté, et modéré de l'autre). Les patients avec syndrome déficitaire et plus sévèrement malades seraient plus sensibles aux facteurs environnementaux.

b) Études des dimensions symptomatiques

Plusieurs études ont tenté de réduire la diversité des symptômes de la schizophrénie à une petite quantité de variables latentes (238,239). Ces variables sont supposées être à la base du mécanisme de la maladie. Non directement mesurables, on peut seulement en apprécier les effets. Suivant cette idée, Liddle (227,240,241) propose un modèle tri-factoriel :

- une dimension « appauvrissement psychomoteur » ou négative dans laquelle sont regroupés les symptômes négatifs (troubles des affects, apathie, anhédonie) ;
- une dimension « distorsion de la réalité » ou positive, plus restreinte où l'on trouve le délire, les hallucinations et la pensée psychotique ;
- une troisième dimension incluant la désorganisation du discours et de la pensée nommée « désorganisation ».

Liddle présume que l'appauvrissement psychomoteur et la désorganisation sont localisées dans deux régions du lobe frontal. La distorsion de la réalité serait associée à des déficits moindres (242). La stabilité et les changements dans le temps de ces trois dimensions ont peu été étudiées. Arndt et al. ont prouvé la validité du modèle de Liddle sur 2 ans (243) et Salokangas sur 5 ans après un premier épisode (244). Les trois dimensions varient de manière indépendante et les dimensions négatives et positives restent stables. Löffler et Häfner ont comparé quatre modèles, dont celui de Crow et de Liddle et Barnes concluant que le modèle de Liddle semble le plus adapté (245,246). La désorganisation est associée au risque familial tandis que l'appauvrissement psychomoteur est corrélé aux complications périnatales. Pour autant, l'étude d'association entre facteurs de risque et variables cliniques ne montre pas suffisamment de puissance discriminatoire entre les trois facteurs. Ainsi, l'étude des variations des dimensions dans le temps montre que la dimension négative reste stable et indépendante des autres facteurs. Les dimensions positives et de désorganisation ne sont pas stables au cours du temps et ne sont pas indépendantes. La présence de symptômes de la dimension négative, 6 mois après la première admission et encore plus 6 mois après le premier épisode, est un prédicteur élevé du niveau de fonctionnement social des patients à 3 ans (246). La dimension négative serait le seul facteur pronostique persistant après le premier épisode.

c) Dimensions symptomatiques en population générale

Après l'étude descriptive des symptômes (positif/négatif) et celle des facteurs latents, l'étude des symptômes sous-diagnostiqués en population générale a permis de dégager de nouvelles dimensions symptomatiques. Par une déconstruction analytique de l'entité maladie, les auteurs ont étudié l'évolution des quatre familles de symptômes les plus

fréquentes et psychopathologiquement discrètes (183) : positive, négative, dépressive et maniaque. Leurs fréquences relatives sont mesurées par le nombre de mois de présence des symptômes. Il apparaît que les symptômes dépressifs sont les plus prévalents (tableau 13), comme c'est le cas dans la phase prodromique de la maladie.

Nombre de mois passés avec chacune des familles de symptômes durant les 134 mois de suivis (11,2 ans)

Symptom	Mean	SD
Depressive	76.9	56.2
Manic	9.0	24.8
Negative	45.1	54.5
Positive	26.7	42.6
Disorganization	6.3	19.2

Tableau 13 : Durée des principales dimensions symptomatiques en population générale (183)

L'exclusion des symptômes-doublons, a permis d'isoler des dimensions de symptômes (dépressive, psychotique et maniaque) chacune composées de 4 à 5 symptômes les plus fréquents (tableau 14). L'humeur dépressive, présente durant 30 mois, a la plus grande fréquence.

Durée moyenne (en mois) des dimensions dépressives, maniaques et psychotiques pour l'évolution à long terme de la schizophrénie.

	Months with symptoms
Depressive symptoms	
Depressed mood (≥ 14 days)	30.4
Loss of self-confidence	27.9
Feelings of guilt	8.2
Suicidal thoughts/attempt	4.2
Manic symptoms	
Elated mood	5.8
Reduced need for sleep	3.8
Pressure of speech	3.6
Hyperactivity	0.8
Flight of ideas	0.7
Psychotic symptoms	
Verbal hallucination	4.8
Thought insertion	2.4
Thought withdrawal	1.7
Thought echo	1.2

Tableau 14 : Durée moyenne (en mois) des dimensions négatives, maniaques et dépressives de la schizophrénie

La figure 6 montre le pourcentage de patients symptomatiques pour chacune des 3 dimensions (dépressive, maniaque et psychotique) au cours de 134 évaluations mensuelles. Après la résolution du premier épisode psychotique, elles montrent toutes les trois une évolution stable en plateau. La hiérarchie reste inchangée avec une prédominance de dimension dépressive sans différence entre les sexes.

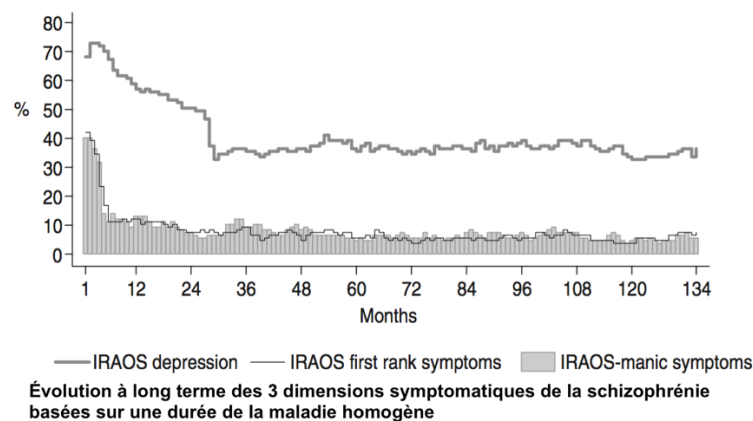


Figure 6 : Taux de présence de chacune des 3 dimensions en fonction du temps (dépressive, positive et maniaque).

IRAOS = Interview for the Retrospective Assessment of the Onset of Schizophrenia (entretien semi-structuré permettant l'évaluation rétrospective des débuts de la schizophrénie)(247)

Ces tendances évolutives semblent être indépendantes des facteurs environnementaux. Dans les suites du premier épisode, le rythme évolutif de la dimension négative était plus lent que celui des autres dimensions et plus tardif chez l'homme que chez la femme. À 5 ans, la dimension négative retrouvait une évolution en plateau, sans différence entre les sexes. À ce jour, aucune explication n'a été trouvée pour cette différence homme/femme à moyen terme. Il se pourrait que des différences comportementales retrouvées au début de la maladie puissent apporter un début de réponse.

La comparaison entre aspect catégoriel et aspect dimensionnel dans les études de

l'évolution de la schizophrénie (248–254), montre que les catégories diagnostiques prédisent mieux la durée de la maladie (251), le recours aux soins et l'évolution péjorative des troubles (252) mais ne permettent pas de prédire l'évolution de domaines isolés tels que le retentissement fonctionnel ou la réponse aux antipsychotiques (254). Une combinaison de représentations catégorielles et dimensionnelles serait plus informative (248,255).

En résumé, pour les études de l'évolution des symptômes de la schizophrénie, nous avons vu que les études d'agrégation ont été en majeure partie invalidées mais que les symptômes négatifs sévères semblent corrélés aux facteurs environnementaux supposant l'existence d'une échelle de gravité des symptômes négatifs. Les analyses de classes latentes montrent que la dimension négative est stable dans le temps et indépendante des dimensions positive ou de désorganisation. Elle constitue par là un facteur pronostique intéressant. Enfin, l'étude des dimensions en population générale montre que c'est la dimension dépressive qui est la plus fréquente devant les dimensions psychotiques et maniaques mais que toutes les trois ont une évolution stable en plateau.

5. Domaine cognitif

Sur le plan cognitif, il existe une différence évolutive entre les cas pour lesquels le début des troubles se situe dans l'enfance et les cas de début à l'âge adulte. Le début des troubles dans l'enfance et les cas sévères à haut potentiel génétique semblent être associés à des modifications cérébrales légères et progressives localisées dans le cortex préfrontal et l'hippocampe. Dans les cas où le début des troubles apparaît chez l'adulte, ces modifications cérébrales sont rares et les cas moins sévères. À ce jour, il n'a pas été possible de montrer

une association causale entre ces modifications et les symptômes spécifiques. De plus, il est montré que les traitements antipsychotiques induisent des changements cérébraux. Les modifications observées pourraient donc ne pas être intrinsèques à l'évolution de la maladie. Par exemple, une augmentation du métabolisme du glutamate observée aux stades précoces de la maladie, verrait sa tendance inversée ultérieurement, possiblement sous l'effet des traitements (256).

Tandis que d'un côté, l'association symptômes négatifs et altération du fonctionnement n'a pas été prouvée (257–259), de l'autre, des corrélations de faible à moyenne puissance ont été retrouvées entre symptômes négatifs et déficits cognitifs (238,260–264). Les résultats n'étant pas toujours cohérents selon les études, aucune conclusion d'association entre symptômes négatifs et déficit cognitif n'est possible.

6. Domaine fonctionnel

L'évolution du fonctionnement social est déterminée par l'environnement socio-culturel. Les indicateurs fonctionnels sont généralement le niveau de fonctionnement prémorbide, l'histoire des troubles, les symptômes négatifs et la dégradation cognitive (263). Le fonctionnement global est amélioré par les traitements. Le déclin des fonctions sociales est majeur au début des troubles. Les phases les plus actives de cette dégradation du fonctionnement social sont les phases prodromiques et du premier épisode (139,265,266). Il existe une dégradation significative du fonctionnement social entre le début et la fin du premier stade de la maladie (267–271), généralement dans les 3 à 5 ans qui suivent le début des troubles. Les patients à haut risque clinique ont une plus grande dégradation fonctionnelle que les groupes contrôles (patients ayant présenté un seul ou plusieurs épisodes versus sujets non malades) (168,267).

Le domaine le plus affecté est celui de la relation conjugale : 52% femmes et 28% hommes sont mariés ou en relation stable au début de la maladie. À la première admission, 33% des femmes et 17% des hommes seulement sont en couple, comparé aux 78% et 60% chez les sujets sains. Le déclin fonctionnel devient manifeste avec l'accumulation de symptômes négatifs et l'augmentation des troubles cognitifs, bien avant le premier contact avec les services de soins psychiatriques (269,272). Il reste plus ou moins stable après rémission du premier épisode (141,187,273–275), tout comme les symptômes négatifs et le déclin cognitif.

Le pronostic social à long terme est plus mauvais pour les hommes, sans différence sur le plan symptomatique (276–278). Il est également fortement associé au niveau de fonctionnement prémorbide (270,279–282). Ainsi, des troubles débutant à un âge jeune sont de mauvais pronostic (164). Les femmes, dont les troubles débutent en moyenne 5 ans après les hommes ont un meilleur pronostic social. On retrouve une fréquence plus élevée de troubles sociaux du comportement chez les adolescents et les jeunes adultes (consommation de toxiques, hétéroagressivité, mauvaise intégration sociale, etc.) (276,283–285). Ils se retrouvent ainsi plus exposés aux difficultés d'adhésion aux traitements et aux soins. Néanmoins, l'effet protecteur des œstrogènes chez la femme disparaissant après la ménopause, et les troubles du comportement devenant moins fréquents chez l'homme plus âgé, le pronostic des stades tardifs de la maladie est plus mauvais chez les femmes (286,287).

La dégradation fonctionnelle est majeure dans les phases précoces de la maladie et d'autant plus importante qu'elle débute précocement et que la sévérité des symptômes est grande. Comme la dimension symptomatique, la dimension fonctionnelle ne semble pas corrélée au cours évolutif de la schizophrénie (288–290).

7. Différences transculturelles

Les données issues des études comparatives transculturelles de la schizophrénie, même si elles ont validé son universalité, ont aussi révélé son pronostic variable selon les régions du monde. Dans certains pays en voie de développement, la schizophrénie aurait un meilleur pronostic que dans certains pays développés (187,273,291) ; la rémission des épisodes psychotiques aigus et transitoires serait plus rapide (292–294). Le pronostic à court et à moyen terme au regard de la symptomatologie, de la dégradation cognitive et du fonctionnement social serait meilleur (195). Une étude anglaise a montré que le pronostic était meilleur chez les Afro-Caribéens comparé aux Britanniques (295), résultats validés par une autre étude (296). Il y aurait moins d'épisodes aigus et transitoires, de meilleur pronostic, dans les pays développés (139,213). Les Afro-Caribéens vivant en Grande-Bretagne ont des taux supérieurs d'admissions sous contrainte. Pour autant, leur DUP n'est pas plus longue (178). Malgré ces résultats, les nombreuses études transculturelles de l'évolution de la schizophrénie au niveau international ne sont pas concordantes (117,273). Aucune conclusion sur une différence transculturelle évolutive n'est possible.

8. Facteurs pronostiques

L'étude des facteurs pronostiques permet d'obtenir des échelles pour la pratique clinique et rendent possible une prédiction précoce de l'évolution des troubles. Elle recherche des facteurs de risque indépendants du processus de la maladie qui pourraient aider à sa compréhension étiologique. Ce sont généralement les antécédents familiaux de troubles psychotiques, le contexte socio-économique ; et des indicateurs pronostiques tels que la personnalité prémorbide, les profils de symptômes et de diagnostics donnés, le

fonctionnement cognitif et la réponse au traitement. Ohta et al. (297) dans une étude prospective conduite après la rémission des symptômes aigus (6 mois après l'admission), tentent de se focaliser sur des sous-types empiriques. Ils identifient trois classes de patients sur la base des données de la PANSS : 31% avec symptômes négatifs, 32% avec hallucinations et délire persistant, et 37% en rémission complète. Les deux classes reliées aux symptômes ont une valeur pronostique assez fiable de l'augmentation des taux de rechute, de la hausse des scores de symptômes et des troubles de l'attention à 2 ans.

Des échelles pronostiques ont été développées pour augmenter la puissance prédictive des indicateurs connus. Cependant, elles restent complexes et difficiles à utiliser en pratique. Jablensky donne un aperçu des indicateurs pronostiques dans la pratique clinique suffisamment validées, résumées dans le tableau 15 (211).

Favorable	Défavorable
Survenue tardive	Survenue précoce
Sexe Féminin	Sexe Masculin
Mariage	Célibat / sans partenaire affectif stable
Résidence dans un pays en voie de développement	Résidence dans un pays industrialisé
Personnalité prémorbide sociable	Personnalité prémorbide schizoïde
Bon fonctionnement prémorbide	Mauvais fonctionnement prémorbide
Pas d'abus de substances ou de comorbidités	Abus de substances et comorbidités
Pas d'anomalies cérébrales visibles	Atrophie corticale à la première admission (298,299)
Prédominance de symptômes affectifs au début des troubles	Prédominance de symptômes négatifs au début des troubles
Symptômes peu sévères et stabilité clinique	Symptômes sévères et dégradation clinique rapide
DUP faible	DUP élevée
Début brutal des troubles	Début insidieux des troubles
Rémission rapide des épisodes précédents	symptômes persistants
Bon comportement face à la maladie (observance)	Troubles comportementaux défavorables (asociabilité et mauvaise observance)

Tableau 15 : Facteurs prédictifs de l'évolution de la schizophrénie

En conclusion de cette partie sur l'évolution de la schizophrénie, on constate que, passé outre les difficultés liées à l'hétérogénéité des méthodes d'études, des instruments de recueil et des critères diagnostiques, il semblerait que les cours évolutifs soient variés. Même s'il y a des constantes comme l'alternance d'épisodes aigus et de périodes de rémission, il existe une grande variabilité interindividuelle de la marche de la maladie, à la fois dans les stades précoces et pour les modes de début des troubles, mais aussi, une fois le trouble constitué, dans la présentation symptomatique, fonctionnelle ou cognitive. Le pronostic de la maladie est fortement lié aux événements précoces.

Des recherches récentes sur la schizophrénie ont montré la présence d'anomalies cérébrales dans la schizophrénie et suggèrent l'existence d'une histopathologie aspécifique du système limbique, diencéphale et cortex préfrontal, touchés précocement dans le développement (300). Ce processus causal serait inactif bien avant que le diagnostic ne soit posé. Si ces découvertes sont valides, alors la pathogénie de la schizophrénie irait dans le sens d'un modèle neurodéveloppemental. Une lésion fixée tôt dans le développement interagirait avec la maturation cérébrale normale et se manifesterait cliniquement bien plus tard dans la vie de l'individu atteint. Le cours évolutif de la maladie et l'importance du stress pourraient être reliés aux aspects maturationnels normaux des systèmes neuronaux dopaminergiques, particulièrement ceux du cortex préfrontal. Cette hypothèse va dans le sens de la distinction entre d'un côté, des cas d'évolution péjorative marqués par un haut potentiel génétique, un début dans l'enfance et des modifications cérébrales visibles et précoces ; et de l'autre une présentation plus classique avec un âge de début des troubles entre 15 et 25 ans, sans antécédents familiaux, et sans modifications cérébrales précoces. Les formes plus sévères au syndrome négatif marqué et avec un déclin cognitif majeur seraient plus sensibles aux facteurs environnementaux.

V. ILLUSTRATION CLINIQUE

A. Présentation

L'utilisation des classifications statistiques comme référence pour la clinique et la recherche s'est accompagnée d'une perte de précision clinique. Les études sont également limitées par cette construction catégorielle de la maladie non valide scientifiquement. Les études de l'évolution de la schizophrénie n'échappent pas à cette règle. On retrouve peu de résultats solides dans la littérature. Pour autant, les quelques résultats montrent une hétérogénéité évolutive des dimensions symptomatiques, cognitives et fonctionnelles, mais aussi des trajectoires de la maladie. Comment cette hétérogénéité évolutive se présente en pratique, avec les outils cliniques dont nous disposons ?

A travers l'étude de 8 cas cliniques, nous avons observé l'évolution de la maladie chez des patients diagnostiqués schizophrènes conformément aux diagnostics des classifications internationales, par les praticiens qui en assuraient le suivi. Il s'agit de données rétrospectives issues des dossiers ou par entretiens cliniques de patients suivis au CHRU de Lille. Elles concernent 3 femmes et 5 hommes. La durée moyenne de suivi était de 18,1 ans en moyenne (entre 3 et 46 ans). L'âge moyen de début des troubles était de 21,9 ans.

B. Cas cliniques

1. Patient 1

Monsieur T. est âgé de 18 ans au moment du début des troubles. Aucun détail n'est rapporté sur ses premiers symptômes. Deux ans plus tard, victime d'une agression sexuelle, il présente un premier épisode psychotique aigu de rémission spontanée. M. T. était alors consommateur de cannabis. Trois ans plus tard, il est hospitalisé 3 jours en psychiatrie pour un nouvel épisode psychotique d'apparition subaiguë. Le délire est de thématique érotomaniaque, mystique et de persécution et de mécanisme hallucinatoire visuel et auditif, intuitif et imaginatif. Il présente également un automatisme mental. L'adhésion au délire est totale. Aucun symptôme de désorganisation ou négatifs ne sont décrits. Sa toxicomanie est interrompue et M. T. présente des comportements autoagressifs (intoxication médicamenteuse volontaire) et hétéroagressifs envers sa petite amie. Les symptômes de M. T. sont rapidement amendés par le traitement qui lui est administré. Dix mois plus tard, M. T. est à nouveau hospitalisé avec un délire d'influence de mécanisme hallucinatoire intrapsychique et présente un automatisme mental. Les troubles s'amendent là aussi assez rapidement en quelques jours.

L'enfance de Monsieur T. est marquée par des maltraitances multiples. Son niveau intellectuel est faible. Il avait débuté une vie professionnelle qu'il a dû arrêter suite aux deux premiers épisodes. L'évolution de la schizophrénie de M. T se poursuit par la succession de multiples épisodes avec quelques périodes de rémission symptomatique totale et des hospitalisations itératives pour des motifs de recrudescence anxieuse accompagnées de

gestes auto ou hétéroagressifs. Sa vie sentimentale est mouvementée, faite de séparations très fréquentes.

Sur 23 années de suivi, il présente 18 épisodes psychotiques aigus, soit une fréquence moyenne d'un épisode tous les 1,2 ans. On note des comorbidités telles qu'un trouble de stress post-traumatique et des troubles thymiques dépressifs. Les thèmes délirants sont variés dans le temps, qualitativement et quantitativement (alternance et co-occurrence de persécution, mégalomanie, mysticisme et influence). Les mécanismes décrits sont hallucinatoires et l'automatisme mental. Durant 2 ans, il a présenté des hallucinations cénesthésiques non retrouvées dans les observations suivantes. L'adhésion de M. T. à son délire était le plus souvent partielle. Récemment, durant sa dernière hospitalisation, M. T. présentait un délire essentiellement persécutif, de mécanisme hallucinatoire auditif.

2. Patient 2

Monsieur D. est âgé de 17 ans au moment du début des troubles. Quelques mois auparavant, il présente un fléchissement scolaire suivi d'une période de 6 mois avant qu'il ne soit hospitalisé pour la première fois pour épisode psychotique. Il consomme alors des toxiques (cannabis). Sont décrites lors de cette première admission des idées suicidaires, une insomnie, une augmentation de l'activité physique à but anxiolytique, ainsi qu'une agressivité accompagnée d'agitation. Il présente un délire de thématique mystique (philosophique), mégalomane, persécutif et de référence, de mécanisme hallucinatoire auditif intrapsychique, intuitif et imaginaire. La désorganisation et les symptômes négatifs sont au premier plan du tableau clinique. La résolution de cet épisode est incomplète, et deux semaines plus tard, M. D. est hospitalisé à nouveau pour agitation, agressivité et troubles du comportement. Les symptômes de schizophrénie sont toujours présents avec la description

d'hallucinations visuelles. Les thématiques délirantes sont identiques si ce n'est qu'il décrit en plus un syndrome d'influence avec des pensées imposées et une diffusion de la pensée.

M. D. a des antécédents familiaux psychiatriques. Son grand-père maternel a été hospitalisé en psychiatrie mais il ne connaît pas son histoire. Il a vraisemblablement des conflits avec son père, dont il voit régulièrement les yeux au décours d'épisodes hallucinatoires.

L'évolution des troubles est marquée par 7 recrudescences symptomatiques sur une durée de suivi de 20 ans, ce qui fait une fréquence moyenne d'un épisode tous les 2,8 ans. L'observance au traitement est médiocre et M. D. consomme des toxiques et se trouve régulièrement agité et agressif ou avec des conduites à risque. Il présente également à de nombreuses reprises des symptômes dépressifs et des troubles anxieux. Il connaît des périodes de rémissions totales, dont une de 10 ans suite à laquelle il se réinsère socialement (compagne, enfant, emploi). Les thèmes délirants, passé la première année d'évolution de la maladie se résument à des idées de persécution isolées de mécanisme interprétatif ou hallucinatoire. La désorganisation, majeure au début des troubles semble s'amender avec le temps.

Le dernier épisode psychotique se présentait sous la forme d'un délire de thématique persécutive et de mécanisme hallucinatoire avec automatisme mental dans un contexte de recrudescence anxieuse. M. D. est actuellement en rémission partielle, stable depuis plus de 2 ans sans altération de son fonctionnement social.

3. Patient 3

Monsieur X. voit ses troubles débiter à l'âge de 23 ans. Sa première hospitalisation n'a lieu que 5 ans plus tard. Le mode d'apparition des troubles n'est pas décrit. Lors de cette

hospitalisation il présente un délire persécutif, mystique, et mégalomane accompagné d'un syndrome d'influence. On ne connaît pas le mécanisme délirant de ce premier épisode. L'anxiété est majeure et l'épisode rapidement résolutif sous traitement.

Monsieur X. est d'origine algérienne. Il est arrivé en France à l'âge de 3 ans avec ses parents. Il est le deuxième enfant d'une fratrie de dix et n'a pas d'antécédents familiaux psychiatrique. Il est consommateur de cannabis durant de longues années à visée anxiolytique.

Suivi durant 46 ans, M. X. a présenté 10 épisodes psychotiques marqués par des symptômes de désorganisation, des fléchissements thymiques réguliers et une rémission partielle entre les épisodes. Les thématiques alternent entre mégalomanie, mysticisme et persécution avec parfois aucune idée délirante mais une désorganisation au premier plan. Les mécanismes sont variés, hallucinations intrapsychiques, auditives, cénesthésiques ou un automatisme mental. Les dernières observations retrouvent un thème délirant mystique de mécanisme hallucinatoire, un automatisme mental et des hallucinations cénesthésiques qui n'avaient jamais été décrites alors.

4. Patient 4

Madame D. est âgée de 17 ans lorsque ses troubles débutent. Elle vit chez ses parents. Sans antécédents particuliers, elle présente un premier épisode dans lequel elle est convaincue d'être mariée et d'avoir des enfants. Elle présente un deuxième épisode 3 ans plus tard avec un délire identique dont les symptômes thymiques font discuter un épisode maniaque. Elle réussit à obtenir le baccalauréat mais quelques mois plus tard elle présente un 3^{ème} épisode, soit 5 ans après le précédent, avec un syndrome catatonique fébrile associé à des idées délirantes de thématique sexuelle et de mariage, de maternité. Sur les 25 années

de suivi se succèdent 4 épisodes, soit un épisode tous les 6,3 ans en moyenne. Devant l'apparition de symptômes maniaques au décours du 2^{ème} épisode aigu, se pose la question du diagnostic différentiel avec un trouble de l'humeur à caractéristiques psychotiques. L'évolution des troubles montre l'apparition de symptômes de désorganisation au décours du 3^{ème} épisode, accompagnés d'hallucinations auditives et cénesthésiques. Les symptômes catatoniques sont présents, quoique moins marqués. Les thématiques délirantes varient et apparaît un délire mégalomane et de référence au 4^{ème} épisode. Me D. est actuellement en rémission stable depuis 13 ans, période au cours de laquelle elle s'est mariée, à l'âge de 33 ans et a divorcé la même année. Employée depuis 9 ans, son insertion socio-professionnelle est aujourd'hui préservée même si elle présente des difficultés d'ordre cognitif.

5. Patient 5

Au moment du début des troubles, Madame B. est âgée de 29 ans, elle est mariée depuis 2 ans et institutrice. Sa sœur a présenté un épisode psychotique aigu à l'âge de 28 ans et trois de ses oncles sont schizophrènes, dont deux décédés par suicide. Le premier épisode de Mme B. se présente sous la forme d'un délire de persécution de mécanisme hallucinatoire et interprétatif. Un an plus tard, elle présente un deuxième épisode, 15 jours après son accouchement, dans un contexte de suspension thérapeutique. Le délire qu'elle présente est de thématique persécutive, centré sur des idées de culpabilité vis à vis de ses fonctions maternelles. Le mécanisme est un automatisme mental. Après une période de rémission totale elle présente, 3 ans plus tard, un nouvel épisode aigu. Cette fois-ci le délire n'est pas persécutif mais nihiliste. Elle craint de tuer sa fille ou de se tuer. Il existe un syndrome d'influence. Des hallucinations auditives et olfactives s'ajoutent à l'automatisme

mental. Le risque de passage à l'acte auto ou hétéroagressif est majeur. La présence de symptômes thymiques après résolution des troubles psychotiques fait discuter un trouble schizoaffectif. Mme B. présente ainsi 5 épisodes délirants sur une période de 10 ans. Soit à une fréquence moyenne d'un épisode tous les 2 ans en alternance avec des épisodes autoagressifs et des fléchissements thymiques, pas toujours associés aux symptômes psychotiques. Le dernier épisode aigu est de thématique délirante persécutive et de mécanisme hallucinatoire auditif. Elle est actuellement en rémission partielle depuis plus de deux ans, sans désinsertion sociale ou professionnelle.

6. Patient 6

Madame L. est une femme de 27 ans, mariée et mère de 2 enfants d'une première union au moment du début des troubles. Son enfance et son adolescence ont été marquées par des violences sexuelles et des événements traumatiques. Elle n'a pas d'antécédents familiaux décrits en dehors d'un alcoolisme chez sa mère. Le premier épisode d'apparition aigu apparaît, peu après son deuxième mariage, un an après le décès de son beau-père. Le facteur déclenchant décrit par son mari est l'abandon d'un chien. Mme L. n'est pas hospitalisée mais sont décrits des signes de désorganisation importante et des hallucinations auditives et visuelles. Le traitement antidépresseur prescrit par son médecin traitant a permis d'améliorer la symptomatologie. Deux ans plus tard elle présente un second épisode aigu au décours d'une grossesse. La thématique du délire n'est pas relatée mais le mécanisme est hallucinatoire auditif. Il existe également des symptômes catatoniques. Un diagnostic concomitant de trouble de stress post traumatique est posé au bout d'un mois d'hospitalisation. La résolution des troubles a lieu en 6 mois. Un 3^{ème} épisode apparaît 2 ans plus tard, le délire est de thématique persécutive de mécanisme non décrit. Les symptômes

négatifs sont importants et il existe un fléchissement thymique qui fait discuter un diagnostic de trouble de l'humeur avec caractéristiques psychotiques. Mme L. présente donc 3 épisodes sur 13 ans, soit une fréquence moyenne d'un épisode tous les 4,3 ans. Elle se retrouve en grande précarité socio-affective à la suite de ce troisième épisode. Elle rompt avec son mari, ses enfants sont placés. Elle présente des épisodes dépressifs et suicidaires, ainsi qu'une recrudescence traumatique suite à une agression sexuelle. Dans la dernière observation, Mme L. présentait quelques symptômes de désorganisation minimes isolés, elle est en rémission partielle depuis près de 8 ans.

7. Patient 7

Monsieur Y. présente un premier épisode psychotique aigu à l'occasion d'une consommation de toxiques à l'âge de 25 ans. Étudiant et titulaire d'un diplôme de commerce, il vit chez ses parents et semble bien intégré socialement. Il n'a pas d'antécédents familiaux. Il décrit des prodromes (hallucinations auditives) présents 1 an avant l'épisode. Au décours de ce premier épisode aigu, le délire est mystique, persécutif de mécanisme hallucinatoire. Il s'automutile gravement. Il présente 3 épisodes psychotiques aigus sur 3 ans, avec une rémission partielle entre les épisodes. La thématique et le mécanisme sont inchangés par rapport à son premier épisode mais extrêmement variés dans les modalités hallucinatoires. M. Y. décrit des milliers de personnes, hommes et femmes, originaires du monde entier avec qui il peut communiquer. Ces personnes introduisent sa pensée, peuvent également modifier ses sens, tels que l'odorat, le toucher ou la vue. Il lui arrive de se voir déformé et laid dans le miroir, et d'autres jours très beau. Il ne se sent pas pour autant influencé par eux, sauf à certains moments plus aigus. Il l'interprète comme une sorte de communication télépathique, non anxiogène.

8. Patient 8

Monsieur Z. est âgé de 18 ans au moment du début des troubles. Rapidement déscolarisé, il s'isole socialement. Il vit en foyer dans un contexte de conflits familiaux et consomme des toxiques. Son frère est également schizophrène. Il présente un premier épisode psychotique aigu à caractère mystique, persécutif et de possession de mécanisme hallucinatoire auditif et visuel au cours duquel il présente une certaine hétéroagressivité en lien avec les thématiques délirantes.

Il présente 13 épisodes, avec rémission parfois partielle, parfois totale entre eux, sur une période de 5 ans, souvent dans un contexte de rupture thérapeutique avec consommation de toxiques. Ses comportements hétéroagressifs majeurs conduisent à son incarcération 6 ans après le début des troubles et les conduites à risque persistent en détention. Il n'y a pas d'autoagressivité ou de trouble de l'humeur. Quelques rares fléchissements thymiques sont décrits lorsque M. Z. exprime son regret d'être éloigné de sa famille. L'inconscience de ses troubles et des actes qui l'ont amené à être incarcéré est totale. La thématique du délire varie peu avec le temps (possession, persécution, mystique et mégalomane), jusqu'à son incarcération où il semblerait que la persécution soit plus présente qu'avant et concerne la justice, le milieu pénitentiaire, les psychiatres, les racistes. Un automatisme mental est décrit lors de la dernière observation et n'existait pas durant les premières années de début des troubles. À l'inverse, il ne semble plus y avoir d'hallucinations visuelles ou auditives comme décrit initialement, mais des hallucinations cénesthésiques et olfactives. Les signes négatifs sont peu visibles et on observe des signes de désorganisation manifestes.

C. Tableaux

	Sexe	Débuts			Antécédents				
		Prodromes	Age de début	Mode de début	psychiatriques familiaux	traumatiques	autoagressifs	hétéroagressifs	toxiques
1	M	oui	18	Aigu	oui	oui	oui	oui	oui
2	M	oui	17	Insidieux	oui	non	oui	oui	oui
3	M	?	23	?	non	non	non	non	oui
4	F	?	19	Aigu	non	non	non	non	non
5	F	?	29	Aigu	oui	non	oui	non	non
6	F	?	27	Aigu	non	oui	non	oui	non
7	M	oui	24	Insidieux	non	non	oui	non	oui
8	M	oui	18	Insidieux	oui	non	non	oui	oui

Tableau 16 : Descriptif des débuts des troubles et des antécédents des patients 1 à 8

	Type de délire avant-après		Mécanisme délire avant-après		Fréquence moyenne des exacerbations (années)	durée de suivi (années)	nombre d'épisodes	PANSS	Comorbidités, diagnostics discutés
1	E, My, P	P	HA, HV, intuitif, Im	HA	1,2	23	18		TSPT, EDM
2	P, Me, My, R	P	HA, HV, intuitif, Im	AM, HA	2,8	20	7		
3	P, My, Me, I	P, My	?	HA, HC, AM	4,6	46	10		Trouble psychotique induit par une substance
4	Maternité, mariage	E, My, Me, grossesse, maternité, R	?	HA, HC, Interpr., Im	6,3	25	4		Trouble de l'humeur à caractéristiques psychotiques
5	P	P	HA, Interpr.	HA	2	10	5	17P/22N/32G	EDM, Trouble schizoaffectif
6	?	P	HA, HV	?	4,3	13	3		Trouble de l'humeur à caractéristiques psychotiques, TSPT
7	P	My	HA,	HA, HC, HV, HO	3	3	1	24P/20N/39G	
8	Poss, My, P	P, My, Me	HA, HV	AM, HO, HC	0,4	5	13		Trouble psychotique induit par une substance
Moy					3,075	18,125	7,625		

Tableau 17 : Descriptif sémiologique des patients 1 à 8 avec comparaison des types et mécanismes délirants en début et fin d'observation.

E=érotomaniaque, My=mystique, P=persécutif, Me=mégalomaniaque, R, référence, I=influence, Poss=possession, HA=hallucinoire auditive, HV=hallucinoire visuel, HC= hallucinoire cénesthésique, HO= hallucinoire olfactif, AM=automatisme mental, Im=imaginatif, Interpr.=interprétatif, PANSS : Positive and Negative Syndrom Scale, P=dimension positive, N=dimension négative, G=dimension de désorganisation, TSPT=Trouble de Stress Post-Traumatique, EDM=Épisode Dépressif Majeur, Moy=moyenne

D. Discussion

Les difficultés d'interprétation de ces données tiennent au fait du faible nombre de patients observés mais également à un important biais de recueil des données. En effet, le recueil d'information dans les dossiers nous expose à une perte certaine d'informations puisque tout n'y est pas consigné de façon systématique ou standardisée mais libre à l'appréciation de l'observateur. De plus, elles ont été recueillies par de nombreux observateurs au cours des années et dans des circonstances plus ou moins confortables pour un entretien (passage en consultation d'urgence, hospitalisation courte, faits rapportés par les patients ou ses proches).

Le deuxième point à observer est la difficulté diagnostique devant la variabilité des tableaux cliniques. Au cours du temps, le diagnostic de schizophrénie a été, pour plusieurs patients, remis en cause avec des troubles thymiques, traumatiques, schizoaffectif, en plus des troubles comorbides. Pour autant, tous répondent à un moment donné au diagnostic de schizophrénie tel qu'il est défini par les classifications statistiques internationales.

Ces 8 patients se présentent avec des histoires de la maladie variées. À la fois dans les variables environnementales comme les antécédents traumatiques, mais aussi dans la présentation clinique. Si l'on regarde la fréquence des épisodes, les patients 1 et 8 présentent une fréquence élevée d'épisodes délirants tandis que la patiente 4 en présente seulement 5 en 25 ans. D'autres variations évolutives entre les patients sont notées :

- âge de début ;
- mode de début ;
- existence ou non de prodromes ;
- symptomatologie catatonique.

Sur ce dernier point nous pouvons constater que les types et mécanismes délirants sont multiples et polymorphes, comme c'est décrit dans la littérature. Avec toute la modestie de cette conclusion, il semble également exister une hétérogénéité intra-individuelle, sans que l'on puisse, à la lumière de ses observations, l'affirmer ni délimiter une orientation particulière.

En conclusion de cette partie clinique, il existe un écart manifeste entre la pratique et les classifications internationales, notamment dans la richesse des détails des observations. En pratique, on ne parle pas simplement de dimensions positives, négatives ou de désorganisation, mais on utilise des termes sémiologiques anciens, qui ne sont pas inclus dans les classifications statistiques. La précision de cette sémiologie nous montre une hétérogénéité plus grande encore que celle qui était déjà décrites par les études sur l'évolution, avec des réserves toutefois vu la faible validité de nos conclusions.

En attendant des études plus valides pour savoir si cette distinction sémiologique évolutive a un sens classificatoire, il existe un intérêt à observer de façon standardisée et systématique l'évolution des troubles pour assurer la comparabilité intra et interindividuelle. Nous pourrions prendre exemple sur les méthodes de classement en stades (« staging ») pour une approche diagnostique différenciée des maladies par phases, ou stades évolutifs (301), comme le fait par exemple la cancérologie. Une meilleure description de l'histoire des troubles dans les dossiers, nous en apprendrait plus au quotidien sur la qualité des troubles du patient, leur sévérité et le pronostic à long terme, et pourrait permettre à la recherche d'éclairer cette hétérogénéité.

VI. CONCLUSION

Les classifications statistiques se sont imposées dans le monde comme une référence, laissant en marge les classifications médicales des maladies psychiatriques. Même si ce n'était pas leur prétention de départ, il semble difficilement concevable aujourd'hui de s'en passer. En effet, les classifications statistiques internationales sont devenues hégémoniques et une référence pour la recherche, l'enseignement et la pratique. Elles ont acquis un crédit scientifique et sont aussi soumises à des enjeux économiques et politiques. Elles règlent le fonctionnement des institutions psychiatriques et sont dépositaires de l'évolution de la société.

Il existe historiquement d'autres classifications ou modèles qui auraient pu concurrencer les classifications statistiques internationales mais ce fut sans succès. Dans le domaine des troubles schizophréniques, de nombreux nosologistes ont développé leurs propres modèles et approches. On peut citer quatre exemples :

- le modèle de continuum de Crow (302) ;
- le modèle du spectre de la bipolarité de Angst (303) ;
- le modèle des troubles schizoaffectifs de Marneros (304,305) et des troubles psychotiques brefs (306) ;
- la classification des psychoses de Leonhard.

Peut-on améliorer les classifications statistiques ?

L'histoire des classifications en psychiatrie nous montre que c'est la manière même dont elles ont été construites qui limite la poursuite des connaissances. Les classifications statistiques ont suivi un chemin parallèle aux classifications médicales, se centrant sur des

aspects épidémiologiques et une bonne fiabilité. La conséquence est qu'elles sont intrinsèquement hétérogènes, faites d'une clinique épurée et pouvant conduire à la multiplication des entités cliniques. Elles ont pourtant permis des avancées majeures non discutables, mais elles apparaissent aujourd'hui comme un frein à la recherche car n'ont pas fait l'objet d'une démarche hypothético-déductive comme c'est la règle ailleurs en médecine. Ainsi, il n'est pas possible de les rendre plus valides et donc plus scientifiquement correctes.

Cet échec est lié au fait que la recherche clinique étiologique ou physiopathologique s'est basée sur des classifications peu valides scientifiquement. L'intégration ou non des dimensions symptomatiques dans les prochaines éditions, comme le souhaitent leurs promoteurs, ne changera rien à cet état de fait (57).

Cependant, certains chercheurs pensent qu'il est possible de dépasser le problème. Pour Yann Auxéméry, il est possible d'améliorer les classifications statistiques avec les nouvelles connaissances de la recherche mais il faudrait procéder de manière hiérarchique. Il propose de différencier les concepts de validité et de fidélité pour progresser vers une nouvelle nosographie et obtenir une bonne concordance diagnostique pour proposer, d'après les recommandations en vigueur, une orientation thérapeutique consensuelle. Pour cela, il faudrait « séparer pour un temps les classifications actuelles dont l'utilité descriptive et clinique reste incontestable, des classifications de recherche qu'il serait nécessaire de libérer d'un athéorisme et d'une phénoménologie clinique inadaptés ».

Il semblerait qu'une étape de déconstruction des troubles soit un préalable nécessaire : « Les catégories diagnostiques des troubles mentaux doivent être redéfinis. Cette idée est renforcée par le fait que de multiples facteurs génétiques, chacun exerçant un petit effet, se cumulent pour donner la schizophrénie et que ces mêmes variations génétiques, sous l'influence de variations environnementales peuvent se présenter de manière aussi variée que ne le sont les phénotypes cliniques. Plutôt que de tenter de trouver

une explication biologique unique à la construction par le DSM de la schizophrénie, il serait raisonnable de la déconstruire en la plus basique des manifestations, puis en investiguer les substrats biologiques » (308).

Cette déconstruction prend déjà effet au sein de la recherche. L'analyse dimensionnelle des troubles en est un exemple avec, comme nous l'avons vu, le projet du NIMH. En génétique, F. Bellivier propose un démembrement phénotypique dans une double approche visant à simplifier l'analyse de la composante génétique et permettant d'exclure les catégories diagnostiques. Cette double approche oppose l'étude des sujets malades dite « approche symptôme candidat » et celle des apparentés à risque dite « approche endophénotypique » (102). Molina et Blanco pensent que l'identification de corrélats d'anomalies biologiques les plus répliqués pourrait permettre de surmonter les difficultés liées à la reproduction des résultats biologiques dans la schizophrénie (99).

Cette conception nouvelle va dans le sens d'un mouvement de « retour à la clinique » avec la volonté d'enrichir les descriptions des symptômes, d'utiliser plus systématiquement des outils diagnostiques standardisés référents (99) ou encore de préciser les termes employés. Le terme « psychotique », par exemple, reste assez mal défini (309).

Notre riche héritage clinique, devenu désuet aux yeux des classifications statistiques, pourrait constituer une base clinique pour la recherche actuelle. Ce savoir semble issu d'une longue et méthodique réflexion, associé à un sens de l'observation aigu, même s'il n'a pas fait l'objet de validation.

Comment améliorer les classifications du point de vue de l'évolution des troubles ?

Comme nous l'avons vu, si l'hypothèse selon laquelle la schizophrénie serait un trouble neurodéveloppemental est vérifiée, nous pouvons supposer une évolution propre à la maladie, impliquant des facteurs biologiques et environnementaux. Notre clinique actuelle, influencée par l'approche statistique, ne tient pas compte des aspects évolutifs des troubles contrairement à ce que suggéraient les cliniciens de l'école allemande et française à la fin du XIX^e siècle. Pourtant, l'hétérogénéité des troubles schizophréniques pourrait possiblement être démêlée sur les aspects évolutifs des symptômes cliniques. Il serait souhaitable d'abandonner l'approche transversale des classifications statistiques pour revenir à l'approche longitudinale des classifications historiques. La sémiologie décrite par les auteurs historiques pourrait servir de trame, en complément d'études basées sur les preuves, au décours d'observations prospectives et à l'aide d'outils cliniques standardisés. Qualifier l'évolution de la maladie, en s'inspirant des modèles de classifications par stade, pourrait peut-être permettre d'isoler des parcours de maladie divergents en s'éloignant un temps des classifications. La connaissance du stade évolutif offrirait au clinicien et au patient la possibilité d'une prise en charge adaptée dès les stades précoces de la maladie. Il serait alors possible de proposer une réorganisation des classifications statistiques.

VII. ANNEXES

A. Texte cité en première page. Extrait de Jules Falret, *Études cliniques sur les maladies mentales et nerveuses*, 1860 (310).

« Certaines personnes, à l'époque actuelle, sont disposées à nier l'utilité des classifications et à les considérer comme une œuvre stérile, qui nuit plus qu'elle ne sert à l'avancement de la science. Parler ainsi, c'est nier la nature essentielle de l'esprit humain et la tendance instinctive qui le porte, malgré lui à rapprocher les faits par leurs analogies, à les séparer par leurs différences, et qui l'oblige impérieusement à rechercher des lois générales, propres à lui servir de guide au milieu de la multiplicité des faits particuliers. [...]

L'homme descend peu à peu par une analyse de plus en plus exacte la pente insensible qui l'amène progressivement de ces idées générales à la connaissance de plus en plus parfaite des faits particuliers. Mais après cette longue période analytique, l'esprit humain ne peut plus se reconnaître au milieu des diversités individuelles ; il éprouve le besoin impérieux de remonter péniblement la pente, qu'il a lentement descendue, et il s'élève de nouveau, par une synthèse savante, plus rigoureuse et plus vraie que la synthèse primitive, à la connaissance des faits généraux et des lois générales. [...]

Puisque les classifications dans les sciences sont indispensables à l'esprit humain et qu'il ne saurait s'en passer, quels sont donc les principes sur lesquels doivent reposer les classifications les plus propres à remplir le but que l'on se propose en classant les faits ?

Comment les rapprocher par leurs analogies véritables et les séparer par leurs différences essentielles de manière à pouvoir conclure du placement d'un fait dans une classe, non seulement à l'ensemble des caractères qu'il présente, mais encore à son évolution, c'est-à-dire à pouvoir conclure du présent au passé et à l'avenir.

Ces principes de classification, nous n'avons pas à les rechercher ni à les inventer. Ils sont tout trouvés. Ils ont été découverts par des hommes de génie qui nous ont précédé dans l'histoire de la science. Nous n'avons qu'à les puiser dans les sciences plus avancées que les nôtres, dans les sciences naturelles, dans la botanique par exemple (la plus perfectionnée de toutes sous ce rapport) et à les appliquer ensuite à la médecine en général, et à notre spécialité en particulier. Ces principes peuvent se résumer en deux mots il faut rechercher des *méthodes naturelles*, c'est-à-dire des modes de classement reposant sur un ensemble de caractères subordonnés et coordonnés, et se succédant dans un ordre déterminé, et non des systèmes artificiels qui rapprochent les faits à l'aide d'un seul ou d'un petit nombre de caractères, et qui ne permettent de rien conclure, en dehors de celui qui sert de prétexte à la réunion de faits très dissemblables sous tous les autres rapports.

Pour résumer brièvement les conditions essentielles de classifications naturelles nous dirons qu'elles sont au nombre de trois :

1° La classe doit reposer sur un *ensemble de caractères* appartenant à tous les faits qui y sont compris, et non sur un seul caractère servant à rapprocher artificiellement les faits les plus dissemblables sous d'autres rapports.

2° Ces caractères doivent être subordonnés et hiérarchisés de telle façon qu'en indiquant le caractère le plus important, on puisse faire deviner ou supposer l'existence de presque tous les autres.

3° Les faits réunis dans une même classe, doivent non seulement présenter, à un moment donné, un ensemble de caractères communs qui les rapprochent et de caractères différentiels qui les distinguent des classes voisines ; ils doivent encore se succéder dans un ordre déterminé à l'avance, avoir un mode de succession possible à prévoir. En un mot une évolution qui leur soit propre.

Ainsi donc : *Ensemble de caractères communs et différentiels ; subordination de ces caractères ; évolution successive, possible à prévoir, des faits réunis dans une même classe*, telles sont les conditions nécessaires pour qu'une classification mérite le nom de méthode naturelle.

Il n'est pas besoin d'une longue attention pour s'apercevoir que les classifications que nous possédons dans la pathologie mentale sont loin de réunir ces conditions *sine qua non* d'une méthode naturelle ».

B. Observations cliniques extraites de Masson, M., 24 textes fondateurs de la psychiatrie, Paris, 2013 (311)

1. La démence paranoïde, par le Dr J. Séglas, Médecin de l'hospice de Bicêtre, 1900.

« Il est peu de questions de pathologie mentale qui aient donné lieu à autant de controverses que celle de la paranoïa. Dans une revue critique (1) qui remonte déjà à plusieurs années, j'ai essayé d'exposer l'historique et l'état actuel des différentes théories régnantes à cette époque. Parmi les travaux plus récents, ceux de Kraepelin (2) méritent une attention toute particulière, en raison de l'originalité des vues qui s'y trouvent exposées. Pour lui, la paranoïa est caractérisée par l'apparition lente d'un système d'idées délirantes bien organisé, qui persiste longtemps sans modifications notables et n'aboutit pas à la démence.

Ainsi se trouve exclu du cadre de la paranoïa tous les délirants et hallucinés chroniques qui plus ou moins rapidement finissent par tomber dans la démence. Cela forme un groupe à part, la démence paranoïde, que l'auteur rattache à la démence précoce. Contrairement à la grande majorité des auteurs étrangers, Kraepelin restreint donc beaucoup les limites de la paranoïa, pour élargir dans d'énormes proportions celles de la démence précoce. Il est vraisemblable, à notre avis du moins, que cette conception renferme une grosse part d'exagération ; mais elle ne doit pas pour cela être rejetée dans son ensemble. Elle a du moins l'avantage de mettre en lumière un groupe plus restreint de faits, englobés jusqu'ici, avec d'autres très dissemblables, sous le vocable de paranoïa aiguë, de délire des dégénérés, et qui paraissent cependant avoir réellement une symptomatologie et une évolution spéciales.

Ce groupe de faits, auxquels nous conserverons le nom de démence paranoïde, nous semble surtout caractérisé par un affaiblissement intellectuel de nature dementielle, se développant rapidement et s'accompagnant, parfois pendant un temps assez long, d'erreurs sensorielles et d'idées délirantes variables, dépourvues de tout caractère systématique. Voici un fait qui pourra, mieux que toute description, servir à fixer les idées :

D..., âgé de 25 ans, entre à l'hospice de Bicêtre, le 18 mai 1899. Le père, buveur, est mort du typhus ; la mère est bien portante. Ils ont eu neuf enfants : un est mort de méningite à 3 ans ; un autre, âgé de 40 ans, né avant terme, a eu des convulsions de l'enfance ; il est, dit-on, quelque peu original, sombre, a des manies bizarres. Un cousin est mort aliéné.

L'anamnèse personnelle ne révèle chez notre malade qu'une variole grave survenue vers 18 mois à 2 ans ; il n'a marché qu'après cette maladie. Étant jeune, il souffrait souvent de maux de tête. On l'a toujours considéré comme intelligent ; mais il était d'un caractère méfiant, soupçonneux, jaloux de ses frères et sœurs, trouvant que ses parents faisaient plus pour eux que pour lui ; il convenait d'ailleurs volontiers du mal fondé de ses préventions et s'en excusait. Un an avant son départ pour le régiment, ces traits de caractère n'avaient fait que s'accroître ; de plus, il était devenu colère et montrait moins de goût pour son travail. Toutefois, il n'avait jusque-là manifesté aucun trouble psychique caractérisé, aucune idée délirante. Il buvait à l'occasion avec ses camarades, mais sans excès habituels.

Revenu du service militaire, il songea à se marier (octobre 1898). Les parents de la jeune fille ayant appris qu'il aurait eu une maîtresse, et trouvant sa position insuffisante, lui en firent l'objection. Il en fut très affecté et, de lui-même, rompit les pourparlers, craignant d'avoir plus tard à subir les reproches de sa nouvelle famille.

C'est à ce moment qu'ont paru les premiers accidents mentaux. D... n'était plus assidu à son travail. À l'atelier, il restait des heures blotti dans un coin ; il accusait ses camarades de se moquer de lui, de penser à lui faire du mal. Le médecin de l'usine lui fit donner un congé. Rentré dans sa famille, il restait sur sa chaise des journées entières, n'osait pas sortir, se croyant espionné, craignant d'être arrêté. Il avait des hallucinations, disait entendre des voix, se plaignait de sensations étranges, de brûlures au cœur, etc. Dès cette époque, il se livrait à des actes absolument extravagants. Il se déshabillait sans motif, descendait tout nu les escaliers ou se promenait en plein jour avec une bougie allumée placée dans un verre.

Très rapidement, cet état s'aggrava. Le malade, tantôt triste, tantôt inquiet, tenait des propos sans suite, parlait d'ennemis qui voulaient lui faire refaire son service militaire, d'un général allemand dont il serait l'ordonnance, se disait en communication avec Félix Faure qui lui apparaissait et lui faisait des confidences, accusait sa mère d'avoir assassiné le patron du bazar de l'Hôtel-de-Ville, manifestait des idées de suicide et proférait des menaces contre son entourage.

À l'entrée (mai 1899), l'aspect extérieur, l'attitude ne présentent guère d'indications spéciales. Le malade est calme, ne manifeste aucun symptôme d'excitation, de dépression ou d'anxiété. Il répond assez correctement, d'une façon laconique, aux questions qu'on lui pose sur son âge, sa profession, la date de son placement, etc. Ses réponses ne témoignent pas de désorientation réelle. Mais au bout de quelques minutes, il ne tient plus que des discours incohérents : « Il a été prononcé la peine de mort contre lui. La porte est-elle en bois, en fer, en acier ou en tenue polytechnique. C'est le téléphone qui l'ennuie. S'il était un aveugle, on le mettrait dans un trou. Il pousse au bien. Il veut inviter le monde, ce qui est la vie romanesque. Demandez, vous serez recommandés. Il est un des sept Cochefert de Paris. Il est facile de rassortir les races. Il doit s'en aller par le détroit de passage. Il n'est pas malade. Il se tient dans sa probité, mais il y a des plats qui se suivent, et par la combinaison des plats on fait avouer des choses aux individus. Il a le cœur en hypertrophie. On le juge. On est souffrant. Il faut planter des fleurs et se mettre au régime végétarien, etc. »

Dans tout son verbiage, on arrive à discerner des idées délirantes diverses : persécution, grandeur, hypocondrie, quelques hallucinations, des troubles de la sensibilité générale. Mais toutes ces idées délirantes sont mobiles, variables, absurdes, sans aucun lien réciproque. De plus, le malade les traduit toutes du même ton, en général indifférent, parfois de satisfaction béate. Il s'exprime avec calme, comme si ses réponses étaient les plus pondérées du monde. Il n'est aucunement loquace ; l'articulation est correcte.

La conformation est régulière. Il n'existe pas de symptômes somatiques, en particulier pas de signe d'alcoolisme ni de paralysie générale.

Les jours suivants, D... reste tout aussi incohérent. Il semble que les idées de persécutions soient plus actives, entraînant un certain degré d'anxiété réactionnelle. D... sait par le téléphone qu'on le cherche pour le tuer et il a fixé sur sa poitrine un papier qui doit servir de cible.

Cette crise d'anxiété est très passagère. D... redevient indifférent, mais est toujours aussi dyslogique, comme on peut en juger par la lettre suivante, écrite à cette époque : « Grand livre. – Je déclare avoir voulu marier ma mère avec mon frère, et ma sœur Léontine avec M. Mollard. Ma tante est morte de peur, appréhendant de voir verser du vin au lieu de larmes. Moi j'ai essayé d'accorder ma femme avec une domestique qui se faisait passer pour sa mère et passer son ombrelle pour un parapluie. Vous dire ce qu'elle avait l'air d'une vraie tour pointue. Voilà six mois qu'on me bourre la tête avec cela. Il y a de quoi se graisser les mains et les chaussures jusqu'à ce que tout le monde ait vu clair et sache comprendre que M. Loubet a eu besoin d'un ridicule. Le parapluie c'est moi. Le ridicule, c'est ma belle-mère, car M. Loubet ne peut sortir une fois sans embrasser la sienne. Pour me faire un marché, il faut la terre, l'eau et la lumière électrique ; comme cela, s'il fait du vent, on ne verra pas la poussière dans l'eau et la marchandise. Mais l'on verra de beaux abattis qui sentiront moins fort que le garçon boucher de la rue des Halles... »

Il est à remarquer que si le fond de cet écrit est absolument incohérent, la forme en est très correcte, le papier propre, les lignes très régulières et sans ratures, l'écriture ferme, nette, plutôt élégante.

Ajoutons que D... ramasse et collectionne tout ce qu'il trouve sous sa main, chiffons, épingles, morceaux de papier, dont il emplit ses poches ou qu'il fixe à ses vêtements. Il déchire son linge et ses habits, arrache tous ses boutons, enlève la visière de sa casquette, met ses souliers comme des savates, est toujours absolument débraillé.

Très tranquille, il passe son temps à errer sans but dans la cour ou reste assis sur son banc, quelque temps qu'il fasse. Il ne manifeste jamais aucun sentiment affectif. En un mot, on peut le considérer comme un véritable dément (juin 1899).

Depuis lors, cet état démentiel n'a fait que s'accroître. La tenue du malade est encore plus négligée et plus malpropre. Il est tranquille, indifférent ; souvent il cause seul à mi-voix ; par intervalles, il refuse de répondre lorsqu'on lui adresse la parole et se renferme dans un mutisme absolu. Le plus ordinairement il répond ; mais son discours, de plus en plus incompréhensible, n'est qu'une suite de mots disparates, sans aucune signification (Wortsalat). Par exemple : « Félix Faure avait une effusion d'un ménagement du sang dans un comptoir d'escompte de vaporisation. » S'il s'exprime d'une façon inintelligible, D... semble cependant comprendre encore les paroles qu'on lui adresse, car il exécute assez convenablement et sans hésitation les actes commandés.

L'état physique est toujours excellent.

Idées délirantes polymorphes, mobiles et absurdes, accompagnées de quelques hallucinations, démence incohérente à marche rapide, absence de signes physiques : tels sont les points capitaux qui résultent de l'observation clinique.

D'autres diagnostics sont à discuter, ceux de confusion mentale primitive, de délire hallucinatoire, de paranoïa aiguë. [...]

Le plus difficile est celui de paranoïa aiguë.

Il importe d'abord de bien déterminer la signification de ce vocable. En effet, les opinions des auteurs sont loin d'être concordantes à cet égard. Il en est même qui se refusent à admettre l'existence d'une paranoïa aiguë : tel Kraepelin, que nous citons tout à l'heure. Cette intransigeance ne nous semble nullement en accord avec l'observation clinique.

Pour bien comprendre ce que peut être la paranoïa aiguë, le plus simple est de prendre pour terme de comparaison la paranoïa chronique.

La définition de Kraepelin, citée plus haut, n'envisage que les caractères et l'évolution du délire. Or, si important qu'il puisse être, le délire paranoïaque n'est qu'une phase, le point culminant de l'affection. Celle-ci a pour base nécessaire une déviation particulière des fonctions psychiques les plus élevées, une constitution psychique spéciale qui se retrouve dans les prodromes, dans le délire, dans les phases de rémission, et qui parfois même constitue à elle seule toute la maladie (paranoïa dite indifférente, indéterminée, sans délire). Elle consiste surtout dans des anomalies de l'intelligence (association d'idées bizarres, paradoxes, jugements absurdes, illogiques) et du caractère (égoïsme, méfiance, susceptibilité, orgueil, caractère égocentrique).

Le délire n'est là qu'un symptôme et nullement autonome. Il a, bien au contraire, son origine dans l'intimité même de la personnalité individuelle, dont il ne fait que mieux mettre en relief tous les traits anormaux, et se développe ainsi à titre primitif, sans cause occasionnelle nécessaire, sans état émotionnel morbide antérieur.

Une fois apparu, ce délire progresse lentement, se systématisé, puis devient stéréotypé, passant ainsi à l'état chronique par une évolution plus ou moins régulière qui se poursuit pendant de longues années, et ne tendant pas en général par lui-même à une démence absolue. Cependant

l'affaiblissement intellectuel n'est pas une exception et peut survenir en raison de causes diverses, sous des aspects différents que nous n'avons pas à examiner ici (3).

Telle est la paranoïa dite chronique, en raison surtout de la chronicité du délire.

À côté de ces faits, il en est d'autres dans lesquels on voit se développer sur le même fond constitutionnel un délire qui apparaît en général assez rapidement, pour disparaître de même. Ce sont ces faits qui nous semblent mériter bien justement la dénomination de paranoïa aiguë, laquelle n'a rien de paradoxal, du moment qu'on se rend bien compte que ce qu'il y a d'aigu, en fait, c'est l'accès de délire paranoïaque, tandis que la constitution psychique spéciale sur laquelle il repose, et qui est l'élément nécessaire et indispensable de la paranoïa, le précède, l'accompagne et persiste après lui, tout aussi immuable que dans la paranoïa chronique. Comme le chronique, le délire paranoïaque aigu reproduit, en les exagérant, les traits du caractère individuel ; il se développe ainsi à titre primitif. [...]

Ainsi comprise, l'existence de la paranoïa aiguë nous paraît d'autant plus acceptable que la paranoïa chronique débute souvent par un stade de paranoïa aiguë, ou présente dans son cours des épisodes du même genre à titre d'exacerbations.

Ajoutons que la terminaison ordinaire est la guérison après une durée parfois de quelques jours, le plus souvent de quelques semaines ou quelques mois, exceptionnellement de plus d'une année. Si brèves qu'elles soient, ces considérations peuvent suffire à montrer que le cas de D... présente de notables différences.

Sans doute, nous trouvons dans son histoire quelques détails habituels aux cas de paranoïa : antécédents héréditaires imprimant à la maladie un fond constitutionnel ; certains traits de caractère, méfiance, jalousie, reproduisant ceux de la constitution paranoïaque ; des accidents psychopathiques d'origine purement intellectuelle, primitifs comme le délire paranoïaque, et les idées délirantes de formule analogue.

Mais d'autre part, ces idées délirantes sont absolument dépourvues de systématisation même rudimentaire. Dès le début, elles sont, comme les actes, empreintes d'une incohérence qui ne peut s'expliquer ni par un état maniaque, ni par un état de confusion mentale primitive ou secondaire à des hallucinations multiples et incessantes, mais relève d'un état démentiel dont les symptômes ne tardent pas à dominer toute la scène.

Il semble donc bien s'être agi là d'un processus morbide particulier qui nous paraît justement mériter la dénomination de démence paranoïde.

Jusque-là confondus avec d'autres, ces cas ne constituent pas des exceptions. On en trouve des exemples dans les auteurs et, depuis moins de deux ans, nous avons pu observer quatre malades du même genre. Sans reproduire ici ces différents faits, nous nous contenterons de les utiliser pour tracer rapidement le tableau clinique.

L'étiologie nous paraît résider presque exclusivement dans l'hérédité morbide. Les causes occasionnelles sont nulles ou par elles-mêmes insuffisantes.

L'anamnèse individuelle permet d'ordinaire de retrouver les manifestations d'une constitution psychopathique, en particulier les traits de la constitution paranoïaque.

Il est à remarquer que tous nos malades étaient d'un niveau intellectuel ordinaire ; l'un d'eux même avait obtenu certains succès scolaires ; un autre était étudiant en médecine.

L'affection se développe en général rapidement. Dès le début, apparaissent des idées délirantes avec alternatives d'excitabilité, de dépression, d'anxiété, se traduisant par des discours bizarres, décousus, et conduisant à des actes incohérents. Bien que les malades aient parfois l'apparence des confus, il n'y a pas de désorientation, de confusion réelles, pas plus que de manie ou de mélancolie.

Les idées délirantes sont polymorphes (persécution, grandeur, hypocondrie) et s'accompagnent ordinairement d'hallucinations précoces. Très rapidement leurs caractères cliniques s'affirment ; par leur multiplicité, leur mobilité, leur niaiserie, leur extravagance, elles égalent, si même elles ne dépassent, celles du paralytique général.

Ce n'est que très exceptionnellement, et seulement au début, qu'elles s'associent à une réaction émotionnelle adéquate. D'ordinaire, le malade est indifférent, ou même invariablement satisfait et béat.

Bien vite apparaissent d'autres signes de chronicité et d'affaiblissement démentiel : actes baroques et sans motif, tics, stéréotypies, échomimie, négativisme, collectionnisme, débrillé de la tenue, lacération des vêtements, soliloques, néologismes, verbigération. Mais le symptôme le plus frappant est sans contredit cette incohérence du langage, cette dyslogie particulière dont nous avons reproduit plus haut des exemples, et qui fait du discours une suite de phrases décousues, presque incompréhensibles, débitées le plus naturellement du monde d'un air même plutôt satisfait, sans qu'il soit possible un instant d'obtenir la moindre phrase correcte et sensée.

Puis le langage, les actes deviennent de plus en plus incohérents, la démence progresse suivant une marche uniforme ou parfois entrecoupée de rémissions, pour devenir complète dans un laps de temps qui peut varier de quelques mois à un ou deux ans.

À aucun moment on n'observe de signes somatiques.

On voit par cet exposé rapide que les phénomènes démentiels tiennent dans le tableau clinique une large place. Mais quelle est leur interprétation nosographique ? S'agit-il simplement d'une période de démence secondaire, terminale ?

On pourrait dire, par exemple, que ce sont là des cas de paranoïa aiguë à délire asystématique, en raison d'une débilité mentale native, profonde et, pour la même raison, aboutissant exceptionnellement à une démence rapide. Or, nous ferons remarquer que ces malades ne sont pas plus, et souvent même sont beaucoup moins débiles que d'autres, qui font des délires paranoïaques chroniques et systématisés, si bien que la démence ne paraît pas tant dépendre de la faiblesse mentale antérieure que de la forme vésanique elle-même.

Nous inclinierions volontiers à penser qu'il s'agit là d'une démence primitive s'accroissant progressivement, mais existant dès le début, masquée par des symptômes aigus (idées délirantes, hallucinations) qui, eux, au contraire, sont sujets à rémission et peuvent même disparaître complètement.

En fait, il se passe ici la même chose que dans la paralysie générale avec délire, et les rapports des deux ordres de troubles intellectuels, délire et démence, sont exactement les mêmes.

Dès le début de la maladie, on peut retrouver des symptômes démentiels qui ne font que s'accroître par la suite sans imprimer au tableau clinique une modification radicale.

Les idées délirantes elles-mêmes, qui peuvent les masquer à une observation superficielle, ont cependant des caractères cliniques qui ne peuvent dépendre que d'un état démentiel sous-jacent. En effet, il n'y a pas d'état fondamental de confusion, de manie qui puisse expliquer le désordre des idées, l'incohérence du langage et des actes. L'explication par un état natif de débilité intellectuelle profonde ne s'accorde pas non plus toujours avec la notion de l'état mental antérieur et surtout avec le contraste créé dès le début par la maladie. D'ailleurs, les idées délirantes disparaissent souvent très vite en laissant à nu le fonds démentiel.

La notion de cette démence primitive, ses caractères cliniques, en même temps que l'âge auquel elle apparaît (de 18 à 30 ans dans nos observations), pourrait donc justifier l'opinion de Kraepelin qui la considère comme une forme de la démence précoce.

Il importe toutefois de faire des distinctions et de ne pas trop généraliser.

Dans sa forme paranoïde de la démence précoce, Kraepelin décrit deux groupes (4) :

– le premier nous semble à peu près correspondre aux cas que nous venons d'étudier ; – le second comprend tous les cas rangés sous le nom de « phantastische Formen » ou de formes hallucinatoires de la paranoïa. À notre avis, ces derniers cas ne peuvent être assimilés à ceux du premier groupe, mais présentent bien les caractères de la paranoïa. Et ce n'est pas sans quelque étonnement que nous voyons ranger dans la démence précoce toutes ces variétés plus ou moins systématiques et hallucinatoires de la paranoïa, qui n'aboutissent parfois qu'au bout d'un temps très long et pour des causes diverses, à un certain degré d'affaiblissement intellectuel et qui comprennent pour Kraepelin jusqu'au délire chronique de Magnan, c'est-à-dire la plus longue, la plus systématique de toutes les formes vésaniques, et dans laquelle la démence véritable, même à la période terminale, est encore l'objet de bien des controverses (5).

1 J. Séglas. La Paranoïa (*Arch. Neur.*, 1887) ; voir aussi Kéraval. Paranoïa (*ibid.*, 1894-1895) ; Cramer et Bædeker. Rapport sur la paranoïa (*Allg. Z. f. Psych.*, t. LI).

2 Kraepelin, *Compendium der Psychiatrie*, 6e édit.

3 Tanzi et Riva. La paranoïa (*Riv. Sp. Di fren.*, 1884, 1885, 1886).

4 Voir aussi : Finzi. *Breve compendia di psichiatria*, Milan, 1899. – Finzi et Vedrani. Contributo clinico alla dottrina della demenza precoce (*Riv. sp. di fren.*, I-II, 1899).

5 Voir la discussion sur le délire chronique (in *Ann. Méd. Psych.*, 1885 et suiv.) ».

2. Les psychoses à base d'interprétations délirantes par MM. Sérieux et Capgras, 1909.

« L'interprétation délirante est une manifestation banale de nombreuses maladies mentales. Connue depuis longtemps, son étude ne nous paraît pas cependant avoir suffisamment été approfondie : l'importance clinique de ce symptôme, trop souvent confondu avec l'illusion et avec l'hallucination, nous semble en effet avoir été quelque peu méconnue.

Falret père (1850) avait déjà signalé la facilité avec laquelle on décore de simples interprétations du nom d'hallucinations. Il estime qu'on a beaucoup exagéré le nombre des hallucinés : tandis que pour Esquirot Jean-Étienne la proportion était de quatre-vingts hallucinés pour cent aliénés, elle n'est pour lui que de 30 p. 100. « Souvent, dit-il, il nous est arrivé de diagnostiquer des hallucinations, et un examen plus attentif, ou un concours de circonstances plus favorables, nous ont démontré que le phénomène dont nous étions témoin avait sa cause première dans le monde extérieur. Il est très probable qu'on tombe dans l'erreur en admettant sur la simple assertion des aliénés les hallucinations qu'ils disent avoir ressenties. Dans les asiles, les paroles étranges prononcées par les malades voisins peuvent très bien impressionner l'aliéné, et devenir la source d'interprétations qu'il sera presque impossible de ne pas prendre pour des hallucinations. »

Baillarger, à la même époque, distingue avec une précision remarquable les interprétations délirantes des illusions : « Les illusions des sens, dit-il, diffèrent essentiellement des faux jugements portés à l'occasion des sensations. Dans les unes il y a réellement une fausse sensation. Dans les autres la sensation est perçue comme à l'état normal, mais le malade l'interprète d'une manière fausse. » Une malade voit, par exemple, un visiteur lever sa canne d'une certaine façon, et en conclut que c'est l'ordre pour elle de quitter l'asile : « Cette femme, dit Baillarger, a-t-elle eu une illusion des sens ? Assurément non, elle a interprété d'une certaine manière une sensation bien réelle ; elle a porté un faux jugement, ou plutôt elle a eu une conception délirante à l'occasion d'une sensation. Rien de plus ordinaire que ces faits chez les hallucinés, et rien de plus difficile que de reconnaître au milieu de tout cela les véritables hallucinations. » [...]

Nous voudrions essayer de mettre en relief l'importance, parfois même la prédominance exclusive des interprétations dans un certain nombre de psychoses. Il est possible d'établir dans cette étude trois divisions d'après la valeur très inégale que les interprétations délirantes possèdent dans les divers complexus morbides :

1° Les interprétations délirantes n'ont qu'une valeur *épisode* ;

2° Les interprétations délirantes représentent un *syndrome* dont l'importance est plus ou moins considérable, mais qui est commun à diverses psychoses ;

3° Les interprétations délirantes caractérisent une *espèce clinique spéciale* qui doit être nettement différenciée des délires de persécution hallucinatoires et de la folie des persécutés-persécuteurs.

I. – Nous n'insisterons pas sur la première catégorie. Il n'est pas rare de voir apparaître, au cours des psychoses les plus différentes, quelques interprétations délirantes. Ces troubles sont en général sous la dépendance de phénomènes sensoriels qui les provoquent, ils sont plus ou moins éphémères, et sans influence notable sur la marche du délire. Ces faits sont bien connus. Il nous suffira de les mentionner.

II. – Arrivons immédiatement à la seconde catégorie. Ici des interprétations délirantes multiples, actives, se tiennent au premier plan du tableau symptomatique. Il ne s'agit plus d'un épisode banal, mais bien d'un syndrome déterminant en grande partie la marche de la maladie.

Ce syndrome, qui peut se montrer dans les psychoses les plus variées, revêt deux aspects différents. Tantôt les interprétations délirantes surgissent d'emblée sous forme de bouffée *aiguë*, sans

systématisation, et de courte durée : tel est le cas dans la folie des dégénérés, dans la folie intermittente, dans les délires toxiques, la mélancolie présénile, la démence précoce, etc.

Tantôt, au contraire, elles se systématisent et se montrent au cours, ou comme première phase, d'une psychose *chronique* (délires systématisés de persécution et de grandeur, délire de persécution sénile, démence précoce, folie des persécutés-persécuteurs).

La diminution du sens critique qui empêche les malades de redresser leurs erreurs de jugement est due, sans parler de la prédisposition psychopathique, dans le premier cas à un état émotif, ou à un état de confusion mentale, dans le second à des idées obsédantes, ou encore à l'affaiblissement intellectuel. [...]

Certains cas aigus cependant méritent plus qu'une brève mention : ce sont ceux où la richesse des interprétations contraste avec l'absence ou la rareté des hallucinations pendant toute la durée – généralement courte (quelques mois) – de la maladie. C'est là une variété distincte que l'on peut, sans prétendre en faire une espèce clinique autonome, décrire sous le nom de *psychose aiguë à base d'interprétations délirantes*. [...]

Nous donnerons trois exemples de psychose aiguë à base d'interprétations délirantes. [...]

Ce sont encore des interprétations qui ont présidé à l'éclosion et à l'évolution du délire de notre seconde malade. Il n'existe pas davantage d'hallucinations, mais seulement quelques illusions qui sont devenues la source de nouvelles idées délirantes. Les bruits les plus habituels, le passage des voitures dans la rue, la vue des maisons voisines ont pour elle une signification : son mari lui demande de la ficelle, c'est pour l'engager à se pendre ; il lui propose une promenade sur les quais, c'est pour lui donner l'idée de se noyer. On déchire des papiers, cela veut dire qu'on brise les membres de son enfant. Des illusions de personnalité à propos de son mari et de son fils sont bien dues à des interprétations, comme le prouve son expression : « C'est leur corps, ce n'est pas leur âme. » Des souvenirs anciens sont aussi interprétés : elle a été chloroformée il y a six ans pour une ovariectomie, elle croit aujourd'hui qu'on l'a envoyée en enfer à ce moment. Cette malade a présenté trois accès identiques, avec guérison complète dans l'intervalle. Ces psychoses aiguës à base d'interprétations délirantes semblent donc appartenir à la folie périodique des dégénérés.

Obs. II. – Mme L..., Marie, âgée de trente-sept ans, est une femme vigoureuse, intelligente, sans antécédents vésaniques. Mariée à vingt ans, elle eut deux enfants. Veuve à vingt-quatre ans, elle se remarie à vingt-neuf ans, et n'a pas d'enfants du second lit. À trente-deux ans, elle est opérée par Péan qui lui enlève l'utérus et les annexes. À la suite de cette intervention, son caractère ne se modifie pas, mais elle prend de l'embonpoint.

L'examen somatique ne révèle que de la mydriase, avec légère inégalité pupillaire au profit du côté gauche. La maladie a débuté en novembre 1897, sans cause appréciable, sans dépression prémonitoire. La mémoire est parfaitement conservée ; la malade parle facilement, et nous conte avec force détails ce *premier accès* (novembre 1897 à juin 1898), dont le souvenir joue d'ailleurs un grand rôle dans son délire actuel.

Brusquement, Mme L... remarque que tout se transforme à côté d'elle ; elle entend des bruits bizarres ; son mari, son enfant ne lui témoignent plus la même affection. Son mari, pour se débarrasser d'elle, lui fait boire dans une coque d'œuf un vin qui lui brûle l'estomac. Son beau-père lui refuse même un verre d'eau. Enfin, on la conduit à l'asile de Clermont-Ferrand, qui n'est en réalité qu'une « maison d'Inquisition ». Il y a, dit-elle, derrière les murs des malheureux à qui on arrache les chairs, dont on broie les os, que l'on écrase sous un pilon, et qui souffrent depuis des siècles ; ils brûlent dans les cheminées ; elle entend les coups de marteau. On la fait marcher sur une terre rougeâtre, une terre de sang ; on lui donne à manger des pommes de terre rouges qui ont poussé dans le sang. Elle voit les couleurs changer à chaque instant, les Christs respirer. Son enfant est

derrière ces murs, il appelle : maman ! maman ! Quand la religieuse joue de l'harmonium, elle entend crier maman ! une corde doit réunir son enfant à l'instrument. Ses parents sont venus la voir et on les a reconduits à pied de Clermont à Paris en les frappant avec des barres de fer rouges. Les religieuses l'accusent de toute sorte de crimes et la martyrisent. « Après huit mois de souffrance, ajoute la malade, je sortis guérie, croyant avoir fait un cauchemar atroce, je revins chez moi et je conservai cette illusion jusqu'à ces jours derniers. Je vois aujourd'hui que tous ces faits de Clermont sont bien exacts ; c'est depuis mon départ de là-bas que je vivais dans un rêve. » Et la voilà qui se répand en gémissements pour narrer son délire actuel.

Le *deuxième accès*, qui l'a conduite à la maison de Ville-Evrard le 7 mai 1900, a débuté trois semaines avant son entrée, vers le milieu d'avril. Son mari affirme qu'elle n'a présenté aucun indice pouvant faire craindre cette récursive. Quant à la malade, depuis une quinzaine de jours elle se sentait abattue. Puis elle voit surgir autour d'elle des choses étonnantes. Tout change de couleur : ses meubles, sa vaisselle se modifient à chaque instant. Un matin, à son réveil, elle est douloureusement surprise à la vue des petites maisons de Clermont placées à côté de la sienne. Dans sa rue il se fait des changements extraordinaires : Paris est bouleversé ; les tombeaux se sont ouverts, les arbres semblent avoir reçu une pluie de soufre ; tout sent le soufre chez elle. Elle ne reconnaît plus son mari ni son enfant. M. L... devient arrogant, elle ne lui avait jamais connu ces airs d'autorité qui en imposent. Assez rapidement, elle en arrive à prétendre que ce n'est pas son mari : c'est un grand personnage du ciel, il fait partie de la Sainte-Trinité, et veut se débarrasser d'elle. Un jour il lui présente une ficelle, c'est pour lui dire de se pendre ; il lui propose de se promener sur les quais, c'est pour l'engager à se noyer. Quant à son enfant, ce n'est pas davantage le sien : son fils avait les yeux verts, celui-ci les a marron. Il lui parle en phrases stupéfiantes. Ainsi un jour qu'elle lui recommandait de bien étudier, il a répondu froidement : « Madame, je n'ai jamais eu de maître. » Cet enfant-là, c'est Jésus sorti du paradis, ce n'est pas son petit Henri. De ce dernier, qu'en a-t-on fait ? voilà bien longtemps qu'on cherche à le lui enlever ; elle se souvient qu'un jour il a fait un faux pas au bord d'un ruisseau, on cherchait déjà à le jeter dans l'eau : toujours ces affreux supplices de Clermont. Elle imagine chaque jour de nouveaux tourments : aujourd'hui son fils est changé en corbeau, le lendemain on le fait bouillir dans la chaudière, on l'écrase sous sa baignoire, elle l'entend crier dans la cheminée où on le brûle. On va lui faire entrer les os les uns dans les autres, puis le frapper de fer rouge, et malgré cela il ne mourra pas, son supplice est éternel. Un fait quelconque est pour elle un nouveau sujet d'angoisse : on enlève une pendule, elle éclate en sanglots, disant qu'on emporte son enfant ; un thermomètre se brise, elle crie qu'on casse les membres de son enfant ; aux bains, ce sont des cris effrayants chaque fois qu'on ouvre un robinet : on torture son petit Henri ; un tableau de la salle représente un accident de bicyclette : elle ne peut le regarder sans pleurer, c'est son fils qu'on écrase. Déchire-t-on des papiers ? nouvelles lamentations, on coupe son enfant en morceaux. Tous ces terribles malheurs, c'est elle qui en est cause.

Tous les siens sont damnés : son premier mari, ses enfants et elle brûleront en enfer. Chaque fois qu'elle parle, qu'elle écrit, un cataclysme se prépare. La guerre du Transvaal, les accidents de l'Exposition, à elle la faute ! Les journaux sont remplis de ses méfaits. Tout le monde la regardait à Paris, ses crimes se lisent sur sa figure. Tous les siens l'implorent, lui crient pitié. Elle sait bien que sa mort ferait cesser leurs tortures : mais elle n'a pas le courage de se tuer, elle est une misérable ; son fils va la maudire toute une éternité.

On va la châtier rudement aujourd'hui. D'abord, elle n'a plus rien, ni père, ni mari, ni enfant, ni fortune ; puis on lui réserve des supplices horribles. Dès sa première nuit ici, elle a vu dans le couloir une procession d'hommes noirs avec un voile sur la tête, un va-et-vient continu : ce sont les préparatifs. Des hommes la regardent drôlement, ce sont ceux qui la couperont en morceaux. Un chauffeur entre au pavillon, c'est le charbonnier qui la brûlera vive sur la place publique. Elle voit lire la sous-surveillante et lui demande si c'est la lecture de sa condamnation. L'examen à l'esthésiomètre

lui fait croire que l'on prend les mesures des morceaux à trancher. Elle ne peut voir un couteau sans crier qu'il va servir à son supplice. Sa chambre est aux couleurs noir et rouge : il est facile de comprendre ce que cela veut dire. On baisse le store de sa fenêtre : c'est pour cacher les horreurs qu'on va lui faire subir. Une infirmière met une épingle à son corsage, cela signifie qu'on lui crèvera les yeux. On lui donne des pilules aujourd'hui blanches, demain noires, pourquoi cela ? C'est un interne qui l'interroge, lui dit-on : elle sait très bien que non ; elle a déjà vu cet individu à Clermont, habillé en prêtre ; c'est le démon, il l'a inscrite sur son livre noir, tout est fini, elle est perdue. Un matin elle dit en pleurant que son cœur ne bat plus ; elle ne pourra donc jamais mourir, elle va souffrir pendant l'éternité...

Ce délire s'accompagne de réactions anxieuses très vives : pleurs bruyants, cris d'angoisse ; parfois véritable panophtobie. La malade s'effraye du moindre bruit, éclate en sanglots, se répand en supplications. Son mari et ses fils viennent la voir, elle ne les reconnaît pas, elle ne les a jamais vus. Elle ne signe jamais ses écrits ou ses lettres, ne sachant plus quel nom elle doit porter, car son mariage avec M. L... est illégal.

Pas de confusion mentale. La mémoire est intacte. La malade accepte très bien le séjour au lit, ne maigrit pas, et n'a pas souvent de l'insomnie. Au bout de trois semaines environ, l'anxiété ne se montre plus qu'à de rares intervalles, mais les idées délirantes persistent. Plus tard, enfin, Mme L. devient réticente, fait des réponses évasives, mais elle parle encore parfois avec ses compagnes de ses prétendus malheurs. Elle reçoit son mari et son fils avec un certain étonnement, avoue reconnaître leurs traits, mais se demande si leur âme n'a pas changé. À sa sortie, le 26 juillet 1900, elle est en apparence complètement guérie, et affirme en souriant avoir complètement abandonné ses préoccupations. [...]

Les deux caractères essentiels de ces psychoses aiguës à base d'interprétations délirantes sont donc : 1° *La rareté des troubles sensoriels*. Le malade n'entend pas de voix, il n'a point de visions, ou bien il ne s'agit que d'hallucinations élémentaires. Les illusions de la vue sont cependant assez fréquentes, mais elles appartiennent à cette catégorie d'illusions que James Sully désigne sous le nom d'illusions d'interprétation. Sous l'influence d'une idée préconçue, de l'état continu d'attente du sujet, à l'objet de l'impression se substitue une image mentale ne présentant souvent qu'une lointaine ressemblance avec cet objet.

2° *La richesse des interprétations délirantes*. Cette multiplicité d'interprétations donne à un examen superficiel une apparence de désorientation, de confusion ; le malade semble vivre dans un monde imaginaire. En réalité, il reconnaît en général parfaitement les objets, mais il leur attribue une valeur symbolique ; il détourne de leur vraie signification les moindres mots, des gestes insignifiants, les plus minimes incidents.

Malgré leur polymorphisme apparent, ces interprétations sont sous la dépendance d'une émotion qui leur imprime un cachet uniforme. Mais nos observations prouvent que cet état dépressif n'appartient pas uniquement à la mélancolie. Dans un cas, il s'agit de démence secondaire chez une débile, peut-être de démence paranoïde ; dans l'autre, de folie périodique des dégénérés ; le troisième seul peut être considéré comme une mélancolie présénile. C'est dire que ce syndrome de la psychose aiguë à base d'interprétations, non seulement ne constitue pas une entité, mais encore n'est pathognomonique d'aucune maladie, n'a pas en lui-même de valeur pronostique. Il n'en reste pas moins qu'il s'agit là d'un tableau symptomatique très caractéristique qui présente un intérêt réel au point de vue clinique.

Nous avons rapidement esquissé le syndrome de la psychose aiguë à base d'interprétations. Les interprétations jouent également un rôle important dans les psychoses chroniques et entre autres dans la folie des persécutés-persécuteurs ; mais elles nous paraissent, du moins dans les formes les plus typiques, devoir céder la première place aux idées obsédantes. Nous reviendrons ultérieurement sur ce point.

III. – Notre troisième catégorie comprend les formes caractérisées par l'existence d'un délire systématisé chronique, le plus souvent de persécutions ou de grandeurs, ne reposant que sur des interprétations ; les troubles sensoriels font défaut ou n'ont qu'un rôle insignifiant. Nous considérons, avec Kraepelin, cette dernière forme comme une espèce clinique distincte. Disons de suite qu'elle doit surtout être différenciée des délires de persécution classiques à base d'hallucinations et de la folie des persécutés-persécuteurs. [...]

Sans admettre, avec Kraepelin, que les délires systématisés hallucinatoires doivent être tous annexés à la démence précoce, dont ils constitueraient une forme spéciale dite paranoïde, il nous semble cependant conforme à la vérité clinique de séparer ces délires systématisés à base d'hallucinations, qui se terminent en général, après une durée plus ou moins longue, par l'affaiblissement intellectuel, de la psychose chronique à base d'interprétations délirantes. Celle-ci en effet se présente avec deux caractères essentiels tirés l'un de son aspect clinique, l'autre de son évolution.

Au point de vue *symptomatique*, c'est d'un côté la richesse des interprétations, de l'autre la rareté des hallucinations. C'est là un fait sur lequel il importe d'insister, car jusqu'ici on l'avait laissé quelque peu dans l'ombre. La psychose chronique à base d'interprétations se développe uniquement grâce aux interprétations erronées de perceptions réelles ; les hallucinations peuvent manquer, et dans tous les cas elles ne sont jamais qu'épisodiques, n'apportent au délire aucun élément nouveau. Seules par conséquent les interprétations suffisent à l'élaboration de la véspanie.

L'*évolution* de la folie systématisée n'est pas moins importante à étudier. Après une longue période d'incubation le délire arrive à une systématisation définitive et se développe, par l'adjonction d'interprétations nouvelles. Sa marche est très lentement progressive ; les idées se suivent logiquement.

L'affaiblissement intellectuel, très tardif, ne doit pas être considéré, croyons-nous, comme la période terminale du délire, mais plutôt comme une conséquence de la sénilité chez un prédisposé.

Quand on examine le malade, on se trouve en présence d'un sujet dont souvent les allures paraissent à première vue normales ; la lucidité est parfaite. [...]

Nous ne croyons pas devoir insister sur la couleur du délire (non plus que sur la nature des réactions), parce qu'à nos yeux ces symptômes n'ont pas l'importance que trop souvent on leur accorde. On peut rencontrer dans la psychose à base d'interprétations délirantes les délires systématisés et les réactions les plus variés ; les interprétations et les actes qu'elles provoquent peuvent, en effet, suivant les prédispositions, le caractère, l'éducation du sujet, s'orienter sur tel ou tel ordre d'idées et de réactions. [...]

Le dernier terme de délire fixe ne signifie point psychose stéréotypée, mais seulement maladie à longue évolution, sans transformation ni désagrégation. Une succession logique d'interprétations ingénieuses conduit lentement et progressivement le malade d'abord du pressentiment à la certitude de son origine illustre, par exemple, ou de sa haute mission, puis aux idées de persécution, ou inversement. Tout le système est bien dominé par une interprétation délirante initiale, mais l'édifice ne surgit pas d'emblée, tout d'une pièce, du cerveau ; il s'élève graduellement, chaque interprétation lui apportant une nouvelle pierre ; une fois achevé, de fréquentes interprétations le consolident encore et le maintiennent ainsi sans modifications. Cet enchaînement, cette organisation des interprétations délirantes, est un symptôme digne d'être mis en relief. Son importance est d'autant plus grande qu'il a une valeur pronostique considérable. Toute psychose qui arrive à une systématisation parfaite sans intervention d'hallucinations et grâce aux seules interprétations peut être considérée comme incurable ; de tels malades réalisant le type des chroniques qui conservent pour ainsi dire indéfiniment leur délire sans évolution systématique et sans démence terminale. [...]

Conclusions. – Les interprétations délirantes, qui parfois en imposent pour de véritables hallucinations, se présentent sous trois aspects cliniques distincts :

1° Des interprétations *épisodeques* se montrent au cours de la plupart des maladies mentales. Leur rôle est effacé.

2° Les interprétations délirantes peuvent, par leur prédominance plus ou moins exclusive au détriment des troubles sensoriels, constituer un syndrome commun à un certain nombre d'espèces cliniques et susceptible de se présenter sous une forme aiguë (en général sans systématisation), ou sous une forme chronique (avec systématisation).

Le syndrome de la *psychose aiguë à base d'interprétation* se rencontre dans la folie des dégénérés, dans la mélancolie présénile, dans la folie périodique, les délires toxiques, la démence précoce. Il est sous la dépendance d'un trouble du jugement qui, sans parler de la prédisposition vésanique, est lui-même fonction, soit d'un état de confusion, soit d'une émotion obsédante, soit d'une faiblesse psychique, congénitale ou acquise.

Les interprétations délirantes peuvent aussi jouer un rôle prédominant dans certaines psychoses *chroniques* : période d'incubation des délires de persécution, délire de persécution de la sénilité, folie des persécutés-persécuteurs. Leur apparition est due soit à l'affaiblissement intellectuel, soit à des idées obsédantes.

En résumé, dans la seconde catégorie, les interprétations délirantes, dont l'abondance contraste avec l'absence ou le rôle effacé des troubles sensoriels, sont au premier plan du tableau symptomatique de psychoses très distinctes.

3° Dans la troisième catégorie, les interprétations délirantes constituent le symptôme prépondérant d'un délire systématisé chronique présentant, dans sa symptomatologie et son évolution, des caractères bien tranchés qui permettent d'en faire une espèce clinique autonome. Cette psychose est en effet caractérisée par les signes suivants : *développement très lent de délires systématisés de couleur variée* (le plus souvent délire combiné de persécution et de grandeur) ; – *absence presque constante d'hallucinations* (ou rôle très effacé de ces troubles) ; – *richesse extrême des interprétations délirantes* qui constituent la base même des conceptions morbides ; – *marche très lentement progressive* ; – *absence d'évolution systématique* ; – *incurabilité absolue* ; – *persistance de l'intégrité des facultés intellectuelles* (pas de période de démence).

C'est à cette forme clinique que nous proposons de donner le nom de *psychose systématisée chronique à base d'interprétations délirantes* ou, plus brièvement, de *psychose à base d'interprétations*.

Il n'est guère d'affection mentale dont il soit plus malaisé de préciser le début, par suite de la lenteur de l'incubation, de l'ancienneté qu'a le délire lorsque le médecin est appelé à intervenir, des réticences du malade et de sa tendance congénitale aux interprétations erronées. En outre, ces sujets ont une aptitude toute particulière à adapter leur passé le plus lointain à leurs conceptions malades (délire rétrospectif). Sous le bénéfice de ces réserves, on peut dire que la psychose à base d'interprétations débute, en général, au cours de la période de la vie comprise entre vingt et quarante ans, avec une prédilection spéciale pour deux phases allant l'une de vingt à vingt-cinq ans, l'autre de trente-cinq à quarante ans. On a distingué ainsi une forme à *début précoce* et une forme *tardive*. Parfois, il semble que le début ait eu lieu dès l'enfance ; mais il faut avouer qu'il est difficile de faire le départ entre les troubles dus au délire rétrospectif et ceux dont l'apparition doit incontestablement être reportée à l'adolescence ou à l'enfance.

Au point de vue symptomatique, il convient d'insister sur la systématisation parfois très grande des conceptions fausses, sur la conviction inébranlable du malade, sur la persistance de l'activité intellectuelle, sur la couleur du délire. Le plus souvent, il s'agit d'idées de persécution ou de grandeur, existant tantôt seules, tantôt à l'état de combinaison, mais sans qu'on puisse distinguer une évolution comparable à celle du délire chronique de Magnan. L'examen de la genèse du délire montre que

cette psychose repose presque exclusivement sur un vaste échafaudage d'interprétations multiples qui suffisent, sans l'intervention d'hallucinations, à l'édification d'un roman délirant bien charpenté. Dans certains cas, il est vrai, des hallucinations peuvent apparaître : ces troubles sensoriels, dont le rôle reste toujours accessoire, ne laissent pas cependant que de rendre le diagnostic incertain jusqu'à ce qu'un examen plus prolongé ait montré, comme substratum constant et suffisant de la psychose, des interprétations délirantes.

Signalons encore les allures particulières de malades atteints de psychose à base d'interprétations : beaucoup font illusion et paraissent à première vue notablement moins « délirants » que les persécutés ordinaires. Leur lucidité, leurs facultés syllogistiques sont moins atteintes ; les troubles de la personnalité que ces derniers malades présentent, consécutivement aux hallucinations multiples qui les assaillent et plus particulièrement aux hallucinations psycho-motrices, ces troubles sont notablement moins accusés dans la psychose à base d'interprétations. Grâce à sa mémoire souvent très exercée, à sa dialectique toujours en éveil, le malade peut défendre sa conviction erronée avec des apparences de raison que n'a pas le persécuté ordinaire qui se plaint de persécutions physiques, qui emploie des néologismes, que des troubles sensoriels permanents isolent, chaque jour davantage, du monde extérieur, etc. Il accumule preuves sur preuves, il a pour chaque objection une réponse toute prête, et dans la discussion il cite des dates, pose des dilemmes, s'empare du fait le plus insignifiant, et sait l'adapter adroitement aux besoins de sa cause. Sa conviction, assise sur des faits incontestables, confirmée chaque jour par de nouvelles interprétations, est et demeure inébranlable et peut même déterminer des cas de contagion psychique (folie à deux). [...]

La psychose à base d'interprétations est assez rare : un cas sur 90 à 100 admissions. Le sexe ne paraît pas avoir une influence bien marquée.

La durée de la maladie est indéfinie. On ne peut distinguer une évolution systématique, ni des périodes bien nettes. La terminaison par la démence, qui survient parfois si rapidement dans la démence paranoïde, plus lentement au contraire dans les délires systématisés, est exceptionnelle dans la psychose à base d'interprétations ; et, dans ce cas, elle doit être attribuée à la sénilité.

Inutile d'insister sur le pronostic d'une affection chronique dont la guérison ne paraît guère possible. [...]

Les malades atteints de psychose à base d'interprétations sont trop souvent confondus avec les persécutés hallucinés ordinaires, ou avec les persécutés-persécuteurs. Ils sont aisément classés avec cette dernière catégorie de sujets lorsqu'ils empruntent à ceux-ci leurs modes de réaction habituels ; ils s'en rapprochent d'ailleurs en outre par l'absence d'hallucinations, l'activité intellectuelle, la lucidité. Mais à côté de ces signes communs il existe des caractères importants qui différencient les deux espèces cliniques. Le délire des uns repose sur une *idée obsédante* qui s'impose de plus en plus à l'esprit sans adjonction nécessaire de vraies *interprétations délirantes*. Le délire des autres, au contraire, se systématisé lentement, grâce à des interprétations multiples. Chez le persécuté-persécuteur, c'est à un fait souvent exact, mais amplifié par les tendances naturelles du sujet, qu'est due l'éclosion d'idées obsédantes qui tiennent sous leur dépendance tous les actes du malade, si bien que certains de ces persécuteurs, placés aux frontières de la folie, ne sont pas à proprement parler des délirants, mais des obsédés.

1 Notons que, dans la deuxième édition du traité en 1926, les auteurs rangèrent comme « symptôme accessoire du délire d'interprétation » *le syndrome d'illusion des sosies* décrit en 1923 par Capgras et Reboul Lachaux ».

3. De la démence précoce des jeunes gens - Contribution à l'étude de l'hébéphrénie, par le Dr J. Christian, médecin de la Maison nationale de Charenton, 1899.

« INTRODUCTION

[...] Malgré les travaux qui, depuis une trentaine d'années surtout, ont été consacrés à la démence des jeunes gens, l'histoire de cette maladie offre encore des lacunes, et il m'a paru que je ne ferais pas œuvre inutile en lui consacrant une étude approfondie².

HISTORIQUE

Dans l'article sur l'*idiotie*³, d'Esquirol, on peut lire les lignes suivantes :

« Quelquefois les enfants naissent très sains ; ils grandissent en même temps que leur intelligence se développe ; ils sont d'une grande susceptibilité, vifs, irritables, colères, d'une imagination brillante, d'une intelligence développée ; l'esprit est actif. *Cette activité n'étant pas en rapport avec les forces physiques*, ces êtres s'épuisent vite ; leur intelligence reste stationnaire, n'acquiert plus rien, et les espérances qu'ils donnaient s'évanouissent : c'est l'*idiotie accidentelle* ou *acquise*. »

Cette description se rapporte absolument aux malades que je me propose d'étudier ; elle a passé inaperçue, et je ne sache pas que personne se soit occupé d'une manière spéciale de cette *idiotie acquise*. [...]

Morel [...] enseigna que, bien loin d'être accidentelle, la démence, survenant à cet âge, devait au contraire être considérée comme constitutionnelle : pour lui, c'est un signe de dégénérescence qu'il faut rattacher à l'hérédité. C'est chez les enfants d'alcooliques, d'aliénés, dit-il, que l'on observe cet arrêt prématuré des facultés, qui n'est que le dernier terme d'une évolution fatale, dont l'adolescent avait apporté le germe en naissant. Doctrine qui a été admise et développée par J. Falret, Legrand du Saulle, et après eux, par Magnan et ses élèves⁴.

Tel était l'état de la question, quand, en 1863, Kahlbaum décrivit une maladie mentale, se terminant rapidement par la démence, et n'apparaissant qu'au moment et sous l'influence de l'évolution pubérale : il lui donna le nom d'*Hébéphrénie*.

Il se bornait à affirmer l'existence de cette forme nouvelle, à laquelle il assignait une place dans sa classification⁵ ; il n'en donnait qu'une description sommaire. Son travail passa à peu près inaperçu.

Huit ans plus tard, en 1871, Hecker, un de ses élèves, publia les premières observations détaillées, à l'aide desquelles il essaya de tracer le tableau clinique de l'*Hébéphrénie*⁶.

« L'hébéphrénie, dit Hecker, est une affection mentale qui débute à l'époque de la puberté, se manifeste par des alternatives ou une succession d'accès de manie et de mélancolie, et marche rapidement vers la démence. »

La démence est bien le symptôme terminal, fatal, de l'hébéphrénie, mais ce n'est pas elle qui en constitue le caractère essentiel, fondamental. Quoique Hecker ne le dise pas en termes explicites, on voit bien que pour lui, comme pour son maître Kahlbaum, ce qui donne à la maladie sa physionomie propre, c'est son apparition à l'époque de la puberté ; c'est le lien étroit qui existe entre elle et cette période de l'évolution physiologique.

Le nom seul adopté par Kahlbaum l'indique bien, comme aussi la place qu'il assigne à l'hébéphrénie dans sa classification. Elle y figure parmi les *Paraphrénies*, c'est-à-dire parmi les psychoses liées à une phase de l'évolution physiologique. Sous le nom de *Paraphrenia hebetica*, elle est rangée à côté de la démence sénile, *Paraphrenia senilis*.

C'était là une conception toute nouvelle⁷, et dont tout l'honneur revient à Kahlbaum. La démence des jeunes gens, qui jusque-là n'avait été pour tout le monde qu'un accident, soit fortuit,

soit lié à un état de dégénérescence congénital, devenait un symptôme constitutif, essentiel, d'une maladie bien définie, ne se montrant qu'à une période déterminée de la vie.

Il y a plus de vingt-cinq ans qu'a paru le mémoire de Hecker ; l'on peut s'étonner que, dans ce long espace de temps, il n'ait été publié, surtout en France, que peu de travaux sur l'hébéphrénie. Sans doute, à l'époque où Hecker écrivait, les préoccupations étaient ailleurs, et l'on comprend qu'il n'ait pas été lu avec l'attention qu'il méritait. Mais, depuis, les occasions n'ont pas manqué de contrôler ses assertions, et pourtant l'historique se réduit à peu de choses et ne se compose guère que des restrictions que les uns et les autres ont cru devoir faire à la conception de Kahlbaum. [...]

La vérité est que, si l'on considère les différentes formes de folie qui peuvent éclater à la puberté, il faut évidemment faire une distinction ; les unes ne diffèrent en aucune façon de celles que l'on observe à tout autre âge : qu'un délire de persécution éclate à 18 ans ou à 40 ans, les symptômes seront les mêmes. Seule la démence précoce présente quelque chose de spécial, parce qu'elle ne survient qu'à un âge déterminé, après une poussée délirante variable, sans lésion cérébrale appréciable, et surtout sans que rien dans les premières années du malade ait paru la préparer.

C'est cette démence précoce qui constitue l'hébéphrénie, formulent Hecker et Kahlbaum. [...]

Quoi qu'il en soit, ce qui reste pour moi un profond sujet d'étonnement, c'est de voir combien l'hébéphrénie est considérée comme une affection rare par les aliénistes les plus autorisés.

Hecker avait trouvé 14 hébéphrénies sur 500 aliénés, ce qui ne fait pas même 3 p. 100. Et cependant, cette proportion si faible paraît énorme, comparée à celles que l'on a données après lui p. 100 Schüle note 2 hébéphrénies sur 600 aliénés ; 0.33 Krafft-Ebing 5 2,000 " 0.25 Id. 8 3,000 " 0.26 Sterz 12 1,000 " 1.2 Finck 17 1.900 " 0.84 V. Tschisch 14 688 (asile à St-Petersbourg) 2.03 S-Pantélémon Scholz et Kraepelin 6 530 1.13

De telle sorte que la proportion varierait dans les limites extrêmement restreintes de 2,8 p. 100 (Hecker), à 0,25 p. 100 (Krafft-Ebing).

Ces chiffres sont faits pour confondre, tellement ils s'écartent de ceux que j'ai trouvés¹³. Je considère, en effet, la maladie que j'étudie comme une affection relativement fréquente. Rien qu'à Charenton, dans mon service exclusivement composé de malades du sexe masculin, j'ai pu, dans l'espace de dix-neuf ans (1879-1897), en relever plus de 100 cas, bien nets, que j'ai tous suivis plus ou moins longtemps, et que j'ai observés moi-même soit à leur début, soit pendant la période terminale.

De l'étude attentive et prolongée de ces faits, est résultée pour moi cette conviction que, chez les jeunes gens de quinze à vingt-cinq ans, survient fréquemment une affection mentale qui se termine rapidement par la démence. À cette affection s'applique, mais dans une certaine mesure seulement, la description de Hecker et Kahlbaum. Les cas en effet où le début est signalé par des accès de manie ou de mélancolie, ne sont peut-être pas les plus fréquents ; le trouble mental, à la période initiale, est beaucoup plus variable. Selon l'expression de Sterz et de Fink, il est véritablement protéiforme. En outre, Kahlbaum et Hecker ont négligé de signaler l'un des caractères les plus constants et les plus importants de la maladie, à savoir les impulsions soudaines, caractère qui n'a échappé ni à Sterz, ni à Finck, ni à Krafft-Ebing. Ce symptôme domine la scène, et persiste même dans la période de démence terminale¹⁴.

En résumé :

Apparition constante à l'âge de la puberté ;

Manifestations délirantes variables au début ;

Impulsions soudaines constantes ;

Terminaison rapide par une démence plus ou moins complète ;

Telles sont les manifestations constantes et caractéristiques de la maladie que j'étudie. Ces signes ne suffisent-ils pas pour constituer une espèce distincte ? Cela ne me paraît pas douteux.

Mais faut-il lui conserver le nom que lui a donné Kahlbaum, faut-il l'appeler *hébéphrénie* ? J'ai dit plus haut quelles objections on peut faire à cette dénomination et quelle confusion en peut résulter. [...]

Il convient d'ajouter, et quelle que soit la dénomination à laquelle on s'arrête, qu'il s'agit, non pas d'un simple arrêt de développement, mais bel et bien d'une régression, d'une destruction, plus ou moins complète, des facultés.

DESCRIPTION DE LA MALADIE

Synonymie : Hébéphrénie. Idiotisme. Démence précoce. Démence juvénile.

a. – hébéphrénie grave.

Quand la démence juvénile est arrivée à son degré le plus accentué, on voit le malade immobile, affalé sur un banc, l'œil morne, le regard éteint, la physionomie sans expression. Étranger à tout ce qui se passe autour de lui, il ne prend aucun soin de sa personne : malpropre, gâteux, il déchire ses vêtements, se traîne par terre, laisse couler sa salive, oublie de se moucher, mange gloutonnement, avalant avec voracité tous les aliments qu'on lui présente. Il ne paraît rien comprendre, sourit naïvement quand on lui parle, quelquefois rit aux éclats, et sans motif. L'un crache continuellement, et l'on trouve à ses pieds une mare de salive ; un autre laisse la salive s'accumuler dans sa bouche. Tel fait des gestes bizarres, se balance d'avant en arrière, prend des attitudes compliquées ; tel autre pousse des cris inarticulés, tire la langue, fait des grimaces. L'un remplit ses poches de tout ce qu'il trouve, boutons, cailloux, brins de paille, chiffons, excréments ; on en voit qui sont coprophages, qui boivent leur urine. La sensibilité paraît obtuse ; ils sont complètement indifférents aux intempéries, restent au soleil, au froid, à la pluie, sans chercher à se garantir ; ils ne paraissent ressentir aucune douleur des plaies ou des contusions qu'ils peuvent se faire.

Beaucoup se renferment dans un mutisme absolu, ou ne profèrent que par intervalles quelques mots. Mais il n'existe aucun trouble de la parole ; ils ne parlent pas parce qu'ils n'ont rien à dire, peut-être même ont-ils oublié les mots, même les plus usuels.

Il n'existe pas non plus de troubles caractéristiques de la motilité, ni ataxie, ni paralysie. Mais leurs mouvements sont devenus incertains, parce qu'ils ne savent plus les combiner. Souvent il y a de la raideur, de la tension, des attitudes stéréotypées.

En un mot, l'image du dément précoce, lorsque la maladie a atteint son degré le plus élevé, est celle de l'idiot¹⁵ réduit à la vie végétative (3^e degré d'Esquirol). Et pourtant, dans cet état d'absolue indifférence pour tout ce qui se passe autour d'eux, il leur reste une tendance impulsive, qui se manifeste par crises soudaines, paroxystiques. L'un met tout à coup ses vêtements en lambeaux, et les déchire avec une véritable rage, avant qu'on ait eu seulement le temps d'intervenir. Un autre saisit brusquement un objet à sa portée, assiette, verre, soulier, et le lance au hasard, sur son voisin, dans la fenêtre, sur une glace. Ou bien, sans mot dire, il se jette sur son voisin, sur quelqu'un qui passe près de lui, et lui lance un coup de pied ou un coup de poing.

Telle est la démence précoce, l'hébéphrénie, dans son expression la plus complète, telle qu'elle apparaît dans les observations suivantes.

Obs. I. – *Démence complète ; pas d'hérédité. – Enfance et adolescence normales. – Mort à un âge avancé.*

Quand je pris le service de Charenton, en 1879, je trouvai parmi nos anciens pensionnaires un vieillard d'une soixantaine d'années, pâle, bouffi, lymphatique, ne parlant jamais, ne s'occupant de rien, vivant, dans son coin, d'une vie absolument végétative. Il était entré en 1848, après avoir séjourné plusieurs années dans des maisons de santé ; par intervalles, ce malade poussait de petits cris, une sorte de gloussement, sautait en l'air, se frottait vivement les mains, puis retombait dans son inertie. Le matin, à la visite, il se glissait jusqu'à moi, me serrait le bras, puis, avec une évidente satisfaction, retournait à sa place. C'était sa manière de me témoigner son affection ; car si on voulait

le retenir, l'empêcher de m'approcher, il s'agitait, devenait inquiet, se mettait en colère ; il ne reprenait son calme que lorsqu'il avait pu, à sa façon, me souhaiter la bienvenue.

Je considérais ce malade comme un idiot, me figurant qu'il n'avait jamais parlé, qu'il était né avec cette absence totale des facultés intellectuelles. Ma surprise ne fut pas médiocre, quand j'appris, par l'étude du dossier, et par les renseignements que me fournit la famille, que N... était le petit-fils d'un des plus grands peintres du siècle, que son frère avait été l'un des hommes politiques les plus marquants du Second Empire ; que lui-même, après une enfance qui n'avait rien présenté de particulier, avait fait dans un lycée de Paris des études brillantes : il avait été lauréat du concours général. C'est seulement vers l'âge de dix-sept ans que son intelligence avait commencé à se troubler, qu'il était devenu paresseux, distrait, puis bizarre, extravagant, enfin réellement aliéné. Placé dans une maison de santé, il tomba rapidement dans la démence, et vint échouer à Charenton dans cet état de complète déchéance intellectuelle où je le vis trente ans plus tard. Il mourut en 1889, d'une congestion pulmonaire, âgé de près de soixante-dix ans. [...]

b. – hébéphrénie légère, mitigée (démence incomplète)

Obs. IX – Démence incomplète. – Pas d'hérédité vésanique. – Enfance et adolescence normales.

C..., né en 1848, a été reçu à l'École de santé militaire ; il n'y travailla guère, fit quelques excès alcooliques et finit par être licencié. Pendant la guerre de 1870, on le commissionna comme chirurgien auxiliaire. En 1874, au dire de sa famille, il eut une fièvre cérébrale (?), à la suite de laquelle ses facultés baissèrent, et il fallut le placer dans un asile d'aliénés, d'où, en 1881, il vint à Charenton. C... a toutes les allures d'un faible d'esprit. Peu soigné dans sa mise, malgré ses prétentions à l'élégance, poli avec son entourage, il ne circule qu'avec un paquet de livres sous les bras, et un énorme portefeuille bourré de manuscrits. Il continuait ses études, disait-il, il allait publier d'importants travaux. Il couvrait des rames de papier d'une écriture illisible : c'étaient des mémoires pour l'Institut. Ce que l'on pouvait en déchiffrer était absolument incohérent. La mémoire de C... était affaiblie ; il était distrait, parlait peu, ne pouvait suivre aucune conversation : c'était, en un mot, un imbécile vaniteux et inoffensif. Il mourut de pneumonie, à l'âge de quarante-quatre ans.

On m'a affirmé qu'il n'existait chez C... aucune disposition héréditaire ; que son enfance et son adolescence n'avaient présenté aucune particularité, qu'il avait été bon élève au collège : ce que je crois volontiers, puisqu'il a été reçu à l'École de santé. Mais c'est à ce moment qu'il cessa de travailler, qu'il se mit à boire et ce fut sans doute le début de la maladie. La fièvre cérébrale de 1874 n'a été, je pense, que la crise délirante qui motiva l'internement. À la suite de cette crise, il est resté imbécile ; et, ce qui est remarquable, ce que j'ai noté dans tous les cas analogues, cette imbécillité, arrivée presque d'emblée au degré qu'elle atteignait chez lui, resta dès lors stationnaire, ne progressa plus. Tel était C... à son entrée, tel nous le retrouvons onze ans après, au moment de sa mort. Il n'existait chez lui aucune défectuosité physique. [...]

Les exemples qui précèdent montrent que l'hébéphrénie ne répond pas à un type unique, invariable. Au contraire, elle offre l'image de toutes les nuances qui vont de l'imbécile, du faible d'esprit, à l'idiot complet : c'est, comme je le disais plus haut, la gamme complète.

Je vais essayer maintenant de faire la pathogénie de cette affection. Je chercherai comment elle naît, progresse ; comment, et sous l'influence de quelles causes, des jeunes gens normaux, en apparence, jusqu'à leur puberté, sont tout à coup frappés, non pas seulement d'arrêt de développement, mais de régression, plus ou moins complète, de leurs facultés intellectuelles.

Trois périodes sont à considérer :

La première est celle qui va de la naissance à la puberté ; on pourrait l'appeler la période d'incubation ;

La seconde, qui est la période délirante ;

La troisième enfin, ou période terminale de démence.

1 Les médecins des asiles départementaux d'aliénés ne sont recrutés sur concours qu'à partir de 1888.

2 Un court résumé de ce travail a été lu au Congrès international de Moscou, séance du 25 août 1897.

3 Esquirol. *Maladies mentales*. Paris, 1883, II, p. 105 (édit. belge).

4 *Ann. Méd.-psychol.*, 1876, XV. Discussion à la Soc. Méd.-psychol. – Saury. *Étude clinique sur la folie héréditaire* (les dégénérés). Paris, 1886. – Morel. *Traité des mal. Mentales et Études cliniques*, *passim*.

5 *Gruppierung der psychischen Krankheiten*, 1863.

6 *Virchow's Archiv.*, 1871, L.II.

7 Dans une thèse soutenue en 1857 devant la Faculté de médecine de Paris, Rousseau (d'Auxerre), étudie la *Folie à l'époque de la puberté*. L'auteur, élève de Renaudin et s'inspirant des doctrines de son maître, considère comme établi, qu'avant la puberté, il n'y a dans l'organisme qu'un certain nombre de forces agissantes en activité. À la puberté entre en jeu une nouvelle quantité de ces forces agissantes ; certains organes se développant, il y a des phénomènes sympathiques, se traduisant par l'excitation du système nerveux encéphalique. Comme conséquence, il peut se produire un arrêt de développement des fonctions intellectuelles. Il est évident que cette explication physiologique de la démence juvénile ne saurait suffire pour donner à la thèse de Rousseau un droit de priorité quelconque.

8 *Allg. Zeitschrift f. Psychiatrie*, 2e édition, 1880.

9 Première édition, 1879.

10 Quatrième édition, 1890.

11 Clinique de Gratz, *loc. cit.*

12 *Loc. cit.* Je n'ai pas besoin de faire remarquer que ces chiffres ne sauraient avoir qu'une valeur tout à fait relative. Ce qu'il importerait de savoir, c'est, non pas combien d'hébéphrénies se rencontrent dans un nombre quelconque d'aliénés que le hasard a réunis dans un service d'asile, mais combien, sur un nombre donné de jeunes gens devenus aliénés à l'âge de la puberté, il en est qui répondent au type hébéphrénie de Kahlbaum. Ce serait là la seule statistique concluante, mais il me paraît bien difficile de la dresser.

13 Dans mon service à Charenton, la population totale, depuis 1879, a constamment oscillé autour de 270, avec une moyenne d'admission annuelle de 100. Il m'a donc passé sous les yeux environ 2.000 aliénés, sur lesquels j'ai trouvé plus de 100 hébéphréniques. Ma proportion est donc bien supérieure à toutes celles que j'ai citées. Il est vrai qu'elle n'est pas concluante, étant donnée la manière dont se recrute la population de Charenton, où il n'y a que des pensionnaires, venus de partout, et appartenant presque tous à la classe moyenne.

14 Dans mon historique, nécessairement incomplet, je me suis borné à mentionner les travaux les plus importants ; je n'ai pu y comprendre une foule d'observations isolées, éparées dans les journaux et revues, non seulement français, mais encore anglais, russes, allemands, italiens. Tout récemment a paru un important ouvrage du Dr Antonio Marro, professeur à l'Université de Turin, et médecin en chef du manicomio : *La Pubertà studiata nelle uomini et nella donna*. Torino, 1898 ; j'aurai à le citer plus loin.

15 Ma description est déjà dans Esquirol, *De l'Idiotie*, II, p. 77. Ces malades offrent souvent l'apparence de la *stupeur*, de la *catatonie* au plus haut degré ».

VIII. BIBLIOGRAPHIE

1. Arétée de Capadoce. Chapitre VI, de la manie. In: Des causes et des signes des maladies aiguës et chroniques, Livre premier.
2. Bourgeois ML. Les schizophrénies: « Que sais-je ? » n° 3491. Presses Universitaires de France; 2011. 88 p.
3. Pichot P. Les limites de la schizophrénie. Actual Schizophr Paris Presse Univ Fr. 1981;9-22.
4. Haustgen T. K. L. Kahlbaum [1828-1899]. Ann Méd-Psychol Rev Psychiatr. nov 2007;165(9):692-9.
5. Hecker E. Die Hebeephrenie. Ein Beitrag zur klinischen Psychiatrie. In: Arch Pathol Anat Physiol Klin. 1871. p. 394-429.
6. Haustgen T. D'Hippocrate au DSM-5: vingt-cinq siècles de classifications psychiatriques. Ann Méd-Psychol. 2014;(172):615-24.
7. Legrand du Saulle H (1830-1886). Le délire des persécutions / par le Dr Legrand Du Saulle,... [Internet]. 1871 [cité 4 avr 2016]. Disponible sur: <http://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k769261>
8. Cotard J. Du délire des négations, Archives de neurologie n 11 et 12, 1882 in Etudes sur les maladies cérébrales et mentales.(textes réunis par J. Falret). Paris, 1891 Librairie JB Baillière et fils. 19, rue Hautefeuille. Réed. Délire Négations Aux Idées Dénormité Paris Harmattan Collect Trouvailles Retrouvailles Paris. 1997;25-53.
9. Sérieux P, Capgras J. Les psychoses à base d'interprétations délirantes. 1902.
10. Dupré E, Logre B-J. Les delires d'imagination. 1911.
11. Ballet G. La psychose hallucinatoire chronique. Encéphale. 1911;11:401-11.
12. Bleuler E. Dementia praecox ou le groupe des schizophrénies (traduction française). 1993. EPELGREC Ed Paris. 1911;
13. Hulak F. La dissociation, de la séjonction à la division du sujet: Genèse et évolution d'un concept. L'Évolution Psychiatr. janv 2000;65(1):19-30.
14. FOUCHER JR. 35 psychoses : La classification des psychoses endogènes de Karl Leonhard: Synopsis et revue des travaux. BoD - Books on Demand France; 2009. 290 p.
15. Schneider K. Klinische Psychopathologie. Georg Thieme Verlag; 1955. 152 p.
16. Bottéro A. Un siècle de schizophrénie. Inf Psychiatr. 1 mai 2010;me 86(5):391-403.
17. Reynolds JR. On the pathology of convulsions, with especial reference to those of children. Hist Psychiatry. 1858;9(36):512-22.
18. Van Os J, Kapur S. Schizophrenia. Lancet. 2009;374:635-45.
19. Organisation Mondiale de la Santé. CIM 10—Classification Internationale des troubles Mentaux et des troubles du comportement: descriptions cliniques et directives pour le diagnostic. Paris: Masson; 1993.
20. American Psychiatric Association, American Psychiatric Association, DSM-5 Task Force. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5e éd. Washington, D.C.: American Psychiatric Association; 2013.
21. Baillarger M. Essai de classification des maladies mentales. J L'École Polytech. 1865;24:1-71.
22. Guelfi JD, Boyer P, Consoli S, Olivier-Martin R, Pichot P. Manuel de Psychiatrie [Internet]. Paris: Presses Universitaires de France; 1987 [cité 23 mars 2016]. Disponible sur: <http://cat.inist.fr/?aModele=afficheN&cpsidt=107915>
23. Garrabé J. Dictionnaire taxinomique de psychiatrie. Masson; 1989.
24. Kimhy D, Goetz R, Yale S, Corcoran C, Malaspina D. Delusions in Individuals with

- Schizophrenia: Factor Structure, Clinical Correlates, and Putative Neurobiology. *Psychopathology*. 2005;38(6):338-44.
25. Verdoux H, van Os J. Psychotic symptoms in non-clinical populations and the continuum of psychosis. *Schizophr Res*. 1 mars 2002;54(1-2):59-65.
 26. Amad A, Bubrovsky M, Maitre E, Thomas P. 10. Schizophrénie chez l'adulte. In: *Pathologies schizophréniques*. Lavoisier; 2012. p. 173-8.
 27. Heaton RK, Gladsjo J, Palmer BW, Kuck J, Marcotte TD, Jeste DV. Stability and course of neuropsychological deficits in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 1 janv 2001;58(1):24-32.
 28. Holthausen EAE, Wiersma D, Sitskoorn MM, Hijman R, Dingemans PM, Schene AH, et al. Schizophrenic patients without neuropsychological deficits: subgroup, disease severity or cognitive compensation? *Psychiatry Res*. 15 sept 2002;112(1):1-11.
 29. Richieri R, Adida M, Lançon C. 15. Schizophrénies et comorbidités psychiatriques. In: *Pathologies schizophréniques*. Lavoisier; 2012. p. 173-8.
 30. Siris SG, Addington D, Azorin J-M, Falloon IRH, Gerlach J, Hirsch SR. Depression in schizophrenia: recognition and management in the USA. *Schizophr Res*. 1 mars 2001;47(2-3):185-97.
 31. Norman RMG, Malla AK. Dysphoric mood and symptomatology in schizophrenia. *Psychol Med*. nov 1991;21(04):897-903.
 32. Peralta V, Cuesta MJ. Characterization of affective domains within the nonaffective psychotic disorders. *Schizophr Res*. juin 2009;111(1-3):61-9.
 33. Fan X, Henderson D, Nguyen D. Posttraumatic stress disorder, cognitive function and quality of life in patients with schizophrenia. *Psychiatry Res*. 2008;159:140-6.
 34. Mueser KT, Lu W, Rosenberg SD, Wolfe R. The trauma of psychosis: Posttraumatic stress disorder and recent onset psychosis. *Schizophr Res*. févr 2010;116(2-3):217-27.
 35. Mueser KT, Salyers MP, Rosenberg SD, Goodman LA, Essock SM, Osher FC, et al. Interpersonal trauma and posttraumatic stress disorder in patients with severe mental illness: Demographic, clinical, and health correlates. *Schizophr Bull*. 2004;30(1):45-57.
 36. Bottas A, Cooke R, Richter M. Comorbidity and pathophysiology of obsessive-compulsive disorder in schizophrenia: Is there evidence for a schizo-obsessive subtype of schizophrenia? *J Psychiatry Neurosci*. 2005;30:186-97.
 37. Craig T, Hwang MY, Bromet EJ. Obsessive-compulsive and panic symptoms in patients with first-admission psychosis. *Am J Psychiatry*. avr 2002;159(4):592-8.
 38. Sérieux P, Capgras J, Collee M. *Les folies raisonnantes: le délire d'interprétation*. Laffitte; 1982.
 39. Foucault M. Le fou au jardin des espèces. In: *Histoire de la folie à l'âge classique* [Internet]. Editions Gallimard; 1972 [cité 6 avr 2016]. p. 246-63. Disponible sur: https://books.google.com/books?hl=fr&lr=&id=MlrGAwAAQBAJ&oi=fnd&pg=PT3&dq=histoire+de+la+folie+%C3%A0+l%27%C3%A2ge+classique&ots=LBB1XwvLpY&sig=n1xwmXN9R9cuTa-B_hd9lfBst_A
 40. Jackie P. *La maladie de l'âme. Étude sur la relation de l'âme et du corps dans la tradition médico-philosophique antique*. Paris, Les Belles Lettres; 1981.
 41. Barroux G. *Philosophie, maladie et médecine au XVIIIe siècle*. Vol. 121. Honoré Champion; 2008.
 42. Lantéri-Laura G. *Essai sur les paradigmes de la psychiatrie moderne*. Editions du temps; 1998.
 43. Pinel P. *Nosographie philosophique, ou La méthode de l'analyse appliquée à la médecine*. J. A. Brosson; 1818. 628 p.

44. Broussais FJV. Examen de la doctrine médicale généralement adoptée: et des systèmes modernes de nosologie ... Gabon; 1816. 508 p.
45. Landré-Beauvais AJ. Séméiotique ou traité des signes des maladies. 1818. 588 p.
46. Georget EJ. De la physiologie du système nerveux et spécialement du cerveau: recherches sur les maladies nerveuses en général, et en particulier sur le siège, la nature et le traitement de l'hystérie, de l'hypochondrie, de l'épilepsie et de l'asthme convulsif. J. B. Baillière; 1821. 872 p.
47. Falret JP. De la non existence de la monomanie. Rignoux; 1854.
48. Demazeux S. Qu'est-ce que le DSM ? Ithaque. 2013.
49. Graunt J. Natural and political observations made upon the bills of mortality. The Johns Hopkins Press; 1939.
50. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 1e éd. Washington, DC: American Psychiatric Association; 1952.
51. Hempel CG. Fundamentals of taxonomy. *Asp Sci Explan*. 1965;137:154.
52. Spitzer RL, Fleiss JL, Burdock EI, Hardesty AS. The mental status schedule: Rationale, reliability and validity. *Compr Psychiatry*. 1 déc 1964;5(6):384-95.
53. Overall JE, Gorham DR. The brief psychiatric rating scale. *Psychol Rep*. 1 juin 1962;10(3):799-812.
54. Feighner JP, Robins E, Guze SB, Woodruff RA, Jr., Winokur G, et al. Diagnostic criteria for use in psychiatric research. *Arch Gen Psychiatry*. 1 janv 1972;26(1):57-63.
55. Spitzer RL, Endicott J, Robins E. Research diagnostic criteria: Rationale and reliability. *Arch Gen Psychiatry*. 1 juin 1978;35(6):773-82.
56. Fagot-Largeault A. Les Causes de la Mort. *Histoire Naturelle Et Facteurs de Risque. Rev Métaphys Morale*. 1991;96(1):97-103.
57. Foucher J-R, Bennouna Greene V. La CIM et le DSM ou l'impossible validation : pourquoi le ver est dans le fruit. *Ann Méd-Psychol Rev Psychiatr*. oct 2010;168(8):609-15.
58. Robins E, Guze SB. Establishment of Diagnostic Validity in Psychiatric Illness: Its Application to Schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 1 janv 1970;126(7):983-7.
59. Sim J, Wright CC. The Kappa Statistic in Reliability Studies: Use, Interpretation, and Sample Size Requirements. *Phys Ther*. 1 mars 2005;85(3):257-68.
60. Spitzer RL, Fleiss JL. A re-analysis of the reliability of psychiatric diagnosis. *Br J Psychiatry*. 1974;125:341-7.
61. Regier DA, Narrow WE, Clarke DE, Kraemer HC, Kuramoto SJ, Kuhl EA, et al. DSM-5 Field Trials in the United States and Canada, Part II: Test-Retest Reliability of Selected Categorical Diagnoses. *Am J Psychiatry*. 1 janv 2013;170(1):59-70.
62. Kendler KS. Toward a scientific psychiatric nosology: Strengths and limitations. *Arch Gen Psychiatry*. 1 oct 1990;47(10):969-73.
63. Demazeux S. Classifications psychiatriques internationales du point de vue de la philosophie des sciences.pdf. *EMC-Psychiatr*. oct 2015;12(4).
64. van Os J, Linscott RJ, Myin-Germeys I, Delespaul P, Krabbendam L. A systematic review and meta-analysis of the psychosis continuum: evidence for a psychosis proneness-persistence-impairment model of psychotic disorder. *Psychol Med*. févr 2009;39(2):179-95.
65. Hanssen M, Bak M, Bijl R, Vollebergh W, Van Os J. The incidence and outcome of subclinical psychotic experiences in the general population. *Br J Clin Psychol*. 1 juin 2005;44(2):181-91.
66. Linscott RJ, van Os J. An updated and conservative systematic review and meta-analysis of epidemiological evidence on psychotic experiences in children and adults: on the pathway from proneness to persistence to dimensional expression across mental disorders.

Psychol Med. juin 2013;43(06):1133-49.

67. Orliac F, Naveau M, Joliot M, Delcroix N, Razafimandimby A, Brazo P, et al. Links among resting-state default-mode network, salience network, and symptomatology in schizophrenia. *Schizophr Res*. août 2013;148(1-3):74-80.

68. Rosen C, Grossman LS, Harrow M, Bonner-Jackson A, Faull R. Diagnostic and prognostic significance of Schneiderian first-rank symptoms: a 20-year longitudinal study of schizophrenia and bipolar disorder. *Compr Psychiatry*. mars 2011;52(2):126-31.

69. Sackett DL, Richardson WS, Rosenberg W, Haynes RB. Is this evidence about a diagnostic test important. Sackett Richardson W Rosenb W Haynes R *Evid-Based Med*. 1997;

70. Peralta V, Cuesta MJ. Diagnostic significance of Schneider's first-rank symptoms in schizophrenia. Comparative study between schizophrenic and non-schizophrenic psychotic disorders. *Br J Psychiatry*. 1 mars 1999;174(3):243-8.

71. Craddock N, Sklar P. Genetics of bipolar disorder. *Lancet Lond Engl*. 11 mai 2013;381(9878):1654-62.

72. Stefansson H, Petursson H, Sigurdsson E, Steinthorsdottir V, Bjornsdottir S, Sigmundsson T, et al. Neuregulin 1 and Susceptibility to Schizophrenia. *Am J Hum Genet*. oct 2002;71(4):877-92.

73. Williams M. Genome-based drug discovery: prioritizing disease-susceptibility/disease-associated genes as novel drug targets for schizophrenia. *Curr Opin Investig Drugs Lond Engl* 2000. janv 2003;4(1):31-6.

74. Curtis D, Kalsi G, Brynjolfsson J, McInnis M, O'Neill J, Smyth C, et al. Genome scan of pedigrees multiply affected with bipolar disorder provides further support for the presence of a susceptibility locus on chromosome 12q23-q24, and suggests the presence of additional loci on 1p and 1q: *Psychiatr Genet*. juin 2003;13(2):77-84.

75. Macgregor S, Visscher PM, Knott SA, Thomson P, Porteous DJ, Millar JK, et al. A genome scan and follow-up study identify a bipolar disorder susceptibility locus on chromosome 1q42. *Mol Psychiatry*. 13 juill 2004;9(12):1083-90.

76. Ekelund J, Hovatta I, Parker A, Paunio T, Varilo T, Martin R, et al. Chromosome 1 loci in Finnish schizophrenia families. *Hum Mol Genet*. 15 juill 2001;10(15):1611-7.

77. Ekelund J, Hennah W, Hiekkalinna T, Parker A, Meyer J, Lönngqvist J, et al. Replication of 1q42 linkage in Finnish schizophrenia pedigrees. *Mol Psychiatry*. 15 juin 2004;9(11):1037-41.

78. Hwu H-G, Liu C-M, Fann CS-J, Ou-Yang W-C, Lee SF-C. Linkage of schizophrenia with chromosome 1q loci in Taiwanese families. *Mol Psychiatry*. 2003;8(4):445-52.

79. Hamshere ML, Walters JTR, Smith R, Richards AL, Green E, Grozeva D, et al. Genome-wide significant associations in schizophrenia to ITIH3/4, CACNA1C and SDCCAG8, and extensive replication of associations reported by the Schizophrenia PGC. *Mol Psychiatry*. juin 2013;18(6):708-12.

80. Moskvina V, Craddock N, Holmans P, Nikolov I, Pahwa JS, Green E, et al. Gene-wide analyses of genome-wide association data sets: evidence for multiple common risk alleles for schizophrenia and bipolar disorder and for overlap in genetic risk. *Mol Psychiatry*. 9 déc 2008;14(3):252-60.

81. Lichtenstein P, Yip BH, Björk C, Pawitan Y, Cannon TD, Sullivan PF, et al. Common genetic determinants of schizophrenia and bipolar disorder in Swedish families: a population-based study. *The Lancet*. 23 janv 2009;373(9659):234-9.

82. Wang PW, Ketter TA. Biology and recent brain imaging studies in affective psychoses. *Curr Psychiatry Rep*. juill 2000;2(4):298-304.

83. Goldberg TE. Some fairly obvious distinctions between schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophr Res.* 29 sept 1999;39(2):127-32.
84. Guillem F, Pampoulova T, Stip E, Lalonde P, Todorov C. The relationships between symptom dimensions and dysphoria in schizophrenia. *Schizophr Res.* 1 juin 2005;75(1):83-96.
85. Lançon C, Auquier P, Nayt G, Reine G. Stability of the five-factor structure of the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS). *Schizophr Res.* 5 mai 2000;42(3):231-9.
86. Meynard J-A. Le continuum schizophrénie-troubles bipolaires et le trouble schizo-affectif. *Inf Psychiatr.* 1 déc 2005;81(10):891-6.
87. Craddock N, Owen MJ, O'Donovan MC. The catechol-O-methyl transferase (COMT) gene as a candidate for psychiatric phenotypes: evidence and lessons. *Mol Psychiatry.* 2006;11(5):446-58.
88. Hamshere ML, Bennett P, Williams N, Segurado R, Cardno A, Norton N, et al. Genomewide linkage scan in schizoaffective disorder: significant evidence for linkage at 1q42 close to DISC1, and suggestive evidence at 22q11 and 19p13. *Arch Gen Psychiatry.* 2005;62(10):1081-8.
89. Craddock N, Raybould R, Green E, Macgregor S, Grozeva D, Hywel W, et al. Genetic variation at or near COMT influences susceptibility to a phenotype characterized by the co-existence of marked features of mania and psychosis. *Am J Med Genet -Part B Neuropsychiatr Genet.* 2005;138:23-4.
90. Manzano J, Lamunière MC, Peckova M. L'enfant psychotique devenu adulte: résultats d'une étude catamnestique de 20 années sur 100 cas. *Neuropsychiatr Enfance Adolesc.* 1987;35(10):429-43.
91. Mukherjee S. Misdiagnosis of schizophrenia in bipolar patients: a multiethnic comparison. *Am J Psychiatry.* 1 déc 1983;140(12):1571-4.
92. Zandi T, Havenaar JM, Smits M, Limburg-Okken AG, Van Es H, Cahn W, et al. First contact incidence of psychotic disorders among native Dutch and Moroccan immigrants in the Netherlands: influence of diagnostic bias. *Schizophr Res.* 2010;119(1):27-33.
93. Kane J, Honigfeld G, Singer J, Meltzer H. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. A double-blind comparison with chlorpromazine. *Arch Gen Psychiatry.* sept 1988;45(9):789-96.
94. Molina Rodríguez V, Montz Andréé R, Pérez Castejón MJ, Capdevila García E, Carreras Delgado JL, Rubia Vila FJ. SPECT study of regional cerebral perfusion in neuroleptic-resistant schizophrenic patients who responded or did not respond to clozapine. *Am J Psychiatry.* oct 1996;153(10):1343-6.
95. Murray RM, Murphy DL. Drug response and psychiatric nosology. *Psychol Med.* nov 1978;8(4):667-81.
96. Hill K, Mann L, Laws KR, Stephenson CME, Nimmo-Smith I, McKenna PJ. Hypofrontality in schizophrenia: a meta-analysis of functional imaging studies. *Acta Psychiatr Scand.* 2004;110(4):243-56.
97. Malaspina D, Harkavy-Friedman J, Corcoran C, Mujica-Parodi L, Printz D, Gorman JM, et al. Resting neural activity distinguishes subgroups of schizophrenia patients. *Biol Psychiatry.* déc 2004;56(12):931-7.
98. Howes OD, Kapur S. The Dopamine Hypothesis of Schizophrenia: Version III—The Final Common Pathway. *Schizophr Bull.* mai 2009;35(3):549-62.
99. Molina V, Blanco JA. A proposal for reframing schizophrenia research. *J Nerv Ment Dis.* sept 2013;201(9):744-52.
100. Burton PR, Clayton DG, Cardon LR, Craddock N, Deloukas P, Duncanson A, et al.

Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3,000 shared controls. *Nature*. 7 juin 2007;447(7145):661-78.

101. Krebs M-O, Joober R. Génétique de la schizophrénie : le grand retour vers la clinique ? *L'Encéphale*. avr 2010;36(2):91-3.

102. Bellivier F, Nosten-Bertrand M, Leboyer M. Génétique et psychiatrie : à la recherche de phénotypes. *médecine/sciences*. 1998;14(12):1406.

103. Joober R. On the simple and the complex in psychiatry, with reference to DSM 5 and Research Domain Criteria. *J Psychiatry Neurosci JPN*. mai 2013;38(3):148-51.

104. Hultman CM, Geddes J, Sparén P, Takei N, Murray RM, Cnattingius S. Prenatal and perinatal risk factors for schizophrenia, affective psychosis, and reactive psychosis of early onset: case-control study. *Bmj*. 1999;318(7181):421-6.

105. Marcelis M, Navarro-Mateu F, Murray R, Selten J-P, Van Os J. Urbanization and psychosis: a study of 1942-1978 birth cohorts in The Netherlands. *Psychol Med*. juill 1998;28(04):871-9.

106. Geddes JR, Lawrie SM. Obstetric complications and schizophrenia: a meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 1 déc 1995;167(6):786-93.

107. Kinney DK, Levy DL, Yurgelun-Todd DA, Tramer SJ, Holzman PS. Inverse Relationship of Perinatal Complications and Eye Tracking Dysfunction in Relatives of Patients With Schizophrenia: Evidence for a Two-Factor Model. *Am J Psychiatry*. 1 juill 1998;155(7):976-8.

108. Maier W, Lichtermann D, Franke P, Heun R, Falkai P, Rietschel M. The dichotomy of schizophrenia and affective disorders in extended pedigrees. *Schizophr Res*. 1 oct 2002;57(2-3):259-66.

109. Qin P, Xu H, Laursen TM, Vestergaard M, Mortensen PB. Risk for schizophrenia and schizophrenia-like psychosis among patients with epilepsy: population based cohort study. *BMJ*. 30 juin 2005;331(7507):23.

110. David CN, Greenstein D, Clasen L, Gochman P, Miller R, Tossell JW, et al. Childhood Onset Schizophrenia: High Rate of Visual Hallucinations. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. juill 2011;50(7):681-6.e3.

111. Amad A, Cachia A, Gorwood P, Pins D, Delmaire C, Rolland B, et al. The multimodal connectivity of the hippocampal complex in auditory and visual hallucinations. *Mol Psychiatry*. févr 2014;19(2):184-91.

112. Jardri R, Cachia A, Thomas P. Imagerie Cérébrale des Hallucinations. In: *Imagerie cérébrale en psychiatrie : Contributions physiopathologiques de la neuro-imagerie*. Philippe Fossati. p. 63-74. (Lavoisier Médecine Science).

113. Kupfer DJ, First MB, Regier DA. A Research Agenda For DSM V. *American Psychiatric Pub*; 2008. 332 p.

114. Research Domain Criteria (RDoC) [Internet]. [cité 4 avr 2016]. Disponible sur: <https://www.nimh.nih.gov/research-priorities/rdoc/index.shtml>

115. Andreasen NC, Carpenter WT, Kane JM, Lasser RA, Marder SR, Weinberger DR. Remission in Schizophrenia: Proposed Criteria and Rationale for Consensus. *Am J Psychiatry*. 1 mars 2005;162(3):441-9.

116. Robins LN. Longitudinal methods in the study of normal and pathological development. *Psychiatr Ggw*. 1979;1:627-84.

117. Hopper K, Harrison G, Wanderling J. An overview of course and outcome in ISoS. *Recovery Schizophr Int Perspect Rep WHO Collab Proj Int Study Schizophr*. 2007;23e38.

118. Rothman KJ. 5. Types of epidemiologic studies. In: *Epidemiology: An Introduction*. OUP USA; 2012. p. 69-109.

119. An der Heiden W. Der Langzeitverlauf schizophrener Psychosen—Eine Literaturübersicht. *Z Für Med Psychol.* 1996;5:8-21.
120. Bebbington PE, Craig T, Garety P, Fowler D, Dunn G, Colbert S, et al. Remission and relapse in psychosis: operational definitions based on case-note data. *Psychol Med.* nov 2006;null(11):1551-62.
121. Liberman RP, Kopelowicz A, Ventura J, Gutkind D. Operational criteria and factors related to recovery from schizophrenia. *Int Rev Psychiatry.* 1 janv 2002;14(4):256-72.
122. Nuechterlein KH, Miklowitz DJ, Ventura J, Gitlin MJ, Stoddard M, Lukoff D. Classifying episodes in schizophrenia and bipolar disorder: Criteria for relapse and remission applied to recent-onset samples. *Psychiatry Res.* 15 nov 2006;144(2-3):153-66.
123. Liberman RP, Kopelowicz A. Recovery From Schizophrenia: A Concept in Search of Research. *Psychiatr Serv.* 1 juin 2005;56(6):735-42.
124. Jablensky A, Schwarz R, Tomov T. WHO collaborative study on impairments and disabilities associated with schizophrenic disorders. *Acta Psychiatr Scand.* 1 sept 1980;62(S285):152-63.
125. Andreasen NC. Scale for the Assessment of Positive Symptoms:(SAPS). University of Iowa; 1984.
126. Andreasen NC. Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS). *Br J Psychiatry.* 1989;155(Suppl 7):53-8.
127. Kay SR, Flszbein A, Opfer LA. The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for Schizophrenia. *Schizophr Bull.* 1987;13(2):261-76.
128. Häfner H, Maurer K, an der Heiden W. ABC Schizophrenia study: an overview of results since 1996. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* juill 2013;48(7):1021-31.
129. Wing J, Cooper JE, Sartorius N. Measurement and Classification of Psychiatric Symptom: An Instruction Manual for The Present State Examination and CATEGO Program. Camb Univ Press. 1974;
130. Guy W. Clinical global impression scale. *ECDEU Assess Man Psychopharmacol-Revis Vol DHEW Publ No ADM.* 1976;76(338):218-22.
131. American psychiatric Association. Global Assessment Scale. 1994 [cité 22 mars 2016]; Disponible sur: <http://www.journalofforensiceconomics.com/doi/pdf/10.5085/0898-5510-7.1.47>
132. Endicott J, Spitzer RL, Fleiss JL, Cohen J. The global assessment scale: A procedure for measuring overall severity of psychiatric disturbance. *Arch Gen Psychiatry.* 1 juin 1976;33(6):766-71.
133. Breier A, Schreiber JL, Dyer J, Pickar D. National institute of mental health longitudinal study of chronic schizophrenia: Prognosis and predictors of outcome. *Arch Gen Psychiatry.* 1 mars 1991;48(3):239-46.
134. Andreasen NC, Grove WM, Shapiro RW, Keller MB, Hirschfeld RA, McDonald-Scott P. Reliability of lifetime diagnosis: A multicenter collaborative perspective. *Arch Gen Psychiatry.* 1 avr 1981;38(4):400-5.
135. Keller MB, Lavori PW, Friedman B, et al. The longitudinal interval follow-up evaluation: A comprehensive method for assessing outcome in prospective longitudinal studies. *Arch Gen Psychiatry.* 1 juin 1987;44(6):540-8.
136. McGuffin P, Katz R, Aldrich J. Past and present state examination: the assessment of « lifetime ever » psychopathology. *Psychol Med.* mai 1986;16(2):461-5.
137. Zimmerman M, Coryell W, Pfohl B, Stangl D. The reliability of the family history method for psychiatric diagnoses. *Arch Gen Psychiatry.* 1 avr 1988;45(4):320-2.
138. Heiden W an der, Krumm B. The course of schizophrenia: Some remarks on a yet

- unsolved problem of retrospective data collection. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* avr 1991;240(4-5):303-6.
139. McGlashan TH, MD, Woods S, read M~ 10 min. Early Antecedents and Detection of Schizophrenia. *Psych Cent* [Internet]. 1998 [cité 1 mars 2016]; Disponible sur: <http://pro.psychcentral.com/early-antecedents-and-detection-of-schizophrenia/00596.html>
 140. Bleuler M, Uchtenhagen A. Die schizophrenen Geistesstörungen im Lichte langjähriger Kranken-und Familiengeschichten. G. Thieme; 1972.
 141. Shepherd M, Watt D, Falloon I, Smeeton N. The natural history of schizophrenia: a five-year follow-up study of outcome and prediction in a representative sample of schizophrenics. *Psychol Med Monogr Suppl.* janv 1989;Supplement:1-46.
 142. Tsuang MT, Winokur G. The Iowa 500: Field work in a 35-year follow-up of depression, mania, and schizophrenia. *Can Psychiatr Assoc J Rev Assoc Psychiatres Can.* 1975;20(5):359-65.
 143. Ciompi L, Müller C. Lebenslauf und Alter der Schizophrenen. In: Eine katamnestische Langzeitstudie bis ins Senium. Springer Berlin; 1976.
 144. Huber G, Gross G, Schüttler R. Schizophrenie: Verlaufs- und sozialpsychiatrische Langzeituntersuchungen an den 1945 – 1959 in Bonn hospitalisierten schizophrenen Kranken. Springer-Verlag; 2013. 414 p.
 145. DeGirolamo G. WHO studies in schizophrenia: An overview of the results and their implications for the understanding of the disorder. In: *Psychosocial Approaches to Deeply Disturbed Persons*. Routledge; 2013.
 146. World Health Organization. Schizophrenia. An International Follow-Up Study. Wiley. 1979;
 147. Sartorius N, Jablensky A, Korten A, Ernberg G, Anker M, Cooper JE, et al. Early manifestations and first-contact incidence of schizophrenia in different cultures: A preliminary report on the initial evaluation phase of the WHO Collaborative Study on Determinants of Outcome of Severe Mental Disorders. *Psychol Med.* nov 1986;16(04):909-28.
 148. McGlashan TH. The chestnut lodge follow-up study: II. long-term outcome of schizophrenia and the affective disorders. *Arch Gen Psychiatry.* 1 juin 1984;41(6):586-601.
 149. Harding CM, Brooks GW, Ashikaga T, Strauss JS, Breier A. The Vermont longitudinal study of persons with severe mental illness, II: Long-term outcome of subjects who retrospectively met DSM-III criteria for schizophrenia. *Am J Psychiatry.* juin 1987;144(6):727-35.
 150. Burns T. Hospitalisation as an outcome measure in schizophrenia. *Br J Psychiatry.* 1 août 2007;191(50):s37-41.
 151. Eaton WW, Mortensen PB, Herrman H, Freeman H, Bilker W, Burgess P, et al. Long-Term Course of Hospitalization for Schizophrenia: Part I. Risk for Rehospitalization. *Schizophr Bull.* 1992;18(2):217-28.
 152. Engelhardt DM, Rosen B, Feldman J, Engelhardt JAZ, Cohen P. A 15-year followup of 646 schizophrenic outpatients. *Schizophr Bull.* 1982;8(3):493-503.
 153. Maurer K. Der geschlechtsspezifische Verlauf der Schizophrenie über 10 Jahre. Kovač; 1995.
 154. Hegarty JD, Baldessarini RJ, Tohen M. One Hundred Years of Schizophrenia: A Meta-Analysis of the Outcome Literature. *Am J Psychiatry.* 1994;(151):1409-16.
 155. Carpenter WT, Strauss JS. The prediction of outcome in schizophrenia: IV. Eleven-year follow-up of the Washington IPSS cohort. *J Nerv Ment Dis.* 1991;179(9):517-25.
 156. Ganey K. Long-term trends of symptoms and disability in schizophrenia and related disorders. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* oct 2000;35(9):389-95.
 157. Mason P, Harrison G, Glazebrook C, Medley I, Croudace T. The course of

- schizophrenia over 13 years. A report from the International Study on Schizophrenia (ISoS) coordinated by the World Health Organization. *Br J Psychiatry*. 1 nov 1996;169(5):580-6.
158. Wiersma D, Nienhuis FJ, Slooff CJ, Giel R. Natural course of schizophrenic disorders: A 15-year followup of a Dutch incidence cohort. *Schizophr Bull*. 1998;24(1):75-85.
 159. Ram R, Bromet EJ, Eaton WW, Pato C, Schwartz JE. The Natural Course of Schizophrenia: A Review of First-Admission Studies. *Schizophr Bull*. 1992;18(2):185-207.
 160. Bromet EJ. Long-Term Diagnostic Stability and Outcome in Recent First-Episode Cohort Studies of Schizophrenia. *Schizophr Bull*. 27 juill 2005;31(3):639-49.
 161. Remschmidt HE, Schulz E, Martin M, Warnke A, Trott G-E. Childhood-Onset Schizophrenia: History of the Concept and Recent Studies. *Schizophr Bull*. 1 janv 1994;20(4):727-45.
 162. Häfner H, An der Heiden W. Epidemiology of schizophrenia. *Can J Psychiatry*. 1997;42:139-51.
 163. Davidson L, McGlashan TH. The varied outcomes of schizophrenia. *Can J Psychiatry Rev Can Psychiatr*. 1997;42(1):34-43.
 164. Häfner H, Maurer K, Löffler W, Heiden W an der, Hambrecht M, Schultze-Lutter F. Modeling the Early Course of Schizophrenia. *Schizophr Bull*. 1 janv 2003;29(2):325-40.
 165. Yung AR, McGorry PD. The Prodromal Phase of First-episode Psychosis: Past and Current Conceptualizations. *Schizophr Bull*. 1 janv 1996;22(2):353-70.
 166. Eleanor H, Potkin SG, Wyatt RJ. Measurement of premorbid adjustment in chronic schizophrenia. *Schizophr Bull*. 1982;8(3):470-84.
 167. Schmael C, Georgi A, Krumm B, Buerger C, Deschner M, Nöthen MM, et al. Premorbid adjustment in schizophrenia--an important aspect of phenotype definition. *Schizophr Res*. mai 2007;92(1-3):50-62.
 168. Häfner H, Maurer K, Löffler W, Heiden W an der, Stein A, Könnecke R, et al. Onset and Prodromal Phase as Determinants of the Course. In: M.D WFG, Häfner D med D phil D h c mult H, éditeurs. *Search for the Causes of Schizophrenia* [Internet]. Steinkopff; 1999 [cité 21 mars 2016]. p. 35-58. Disponible sur: http://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-642-47076-9_3
 169. Cornblatt B, Obuchowski M, Schnur D, O'Brien JD. Hillside study of risk and early detection in schizophrenia. *Br J Psychiatry*. 1998;172(Suppl 33):26-32.
 170. Isohanni M, Isohanni I, Järvelin MR, Jones P, Mäkiöyrö T, Rantakallio P. Childhood and adolescent predictors of schizophrenia. In: *Proceedings of the XI World Congress of Psychiatry*, Hamburg. 1999. p. 6-11.
 171. Jones PB. Longitudinal Approaches to the Search for the Causes of Schizophrenia: Past, Present and Future. In: M.D WFG, Häfner D med D phil D h c mult H, éditeurs. *Search for the Causes of Schizophrenia* [Internet]. Steinkopff; 1999 [cité 21 mars 2016]. p. 91-119. Disponible sur: http://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-642-47076-9_6
 172. Malmberg A, Lewis G, David A, Allebeck P. Premorbid adjustment and personality in people with schizophrenia. *Br J Psychiatry*. 1 avr 1998;172(4):308-13.
 173. Tandon R, Nasrallah HA, Keshavan MS. Schizophrenia, « just the facts » 4. Clinical features and conceptualization. *Schizophr Res*. 1 mai 2009;110(1):1-23.
 174. Casadebaig F, Bursztejn C. Quelles sont les données épidémiologiques actuelles sur les modes de début de la schizophrénie? In: *Schizophrénies débutantes: diagnostic et modalités thérapeutiques*. John Libbey Eurotext; 2003.
 175. Larsen TK, McGlashan TH, Moe LC. First-episode Schizophrenia: I. Early Course Parameters. *Schizophr Bull*. 1 janv 1996;22(2):241-56.
 176. Drake RJ, Haley CJ, Akhtar S, Lewis SW. Causes and consequences of duration of

- untreated psychosis in schizophrenia. *Br J Psychiatry*. 1 déc 2000;177(6):511-5.
177. Larsen TK, Friis S, Haahr U, Johannessen JO, Melle I, Opjordsmoen S, et al. Premorbid adjustment in first-episode non-affective psychosis: distinct patterns of pre-onset course. *Br J Psychiatry*. 2004;185(2):108-15.
178. Morgan C, Dazzan P, Morgan K, Jones P, Harrison G, Leff J, et al. First episode psychosis and ethnicity: initial findings from the AESOP study. *World Psychiatry Off J World Psychiatr Assoc WPA*. févr 2006;5(1):40-6.
179. Norman RMG, Malla AK, Manchanda R. Early premorbid adjustment as a moderator of the impact of duration of untreated psychosis. *Schizophr Res*. sept 2007;95(1-3):111-4.
180. Skeate A, Jackson C, Birchwood M, Jones C. Duration of untreated psychosis and pathways to care in first-episode psychosis. *Br J Psychiatry*. 1 sept 2002;181(43):s73-7.
181. Verdoux H, Liraud F, Bergey C, Assens F, Abalan F, van Os J. Is the association between duration of untreated psychosis and outcome confounded? A two year follow-up study of first-admitted patients. *Schizophr Res*. 30 avr 2001;49(3):231-41.
182. Grootens KP, van Veelen NMJ, Peuskens J, Sabbe BGC, Thys E, Buitelaar JK, et al. Ziprasidone vs olanzapine in recent-onset schizophrenia and schizoaffective disorder: results of an 8-week double-blind randomized controlled trial. *Schizophr Bull*. mars 2011;37(2):352-61.
183. an der Heiden W, Könncke R, Maurer K, Ropeter D, Häfner H. Depression in the long-term course of schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. juin 2005;255(3):174-84.
184. Bland RC, Orn H. 14-year outcome in early schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand*. oct 1978;58(4):327-38.
185. Biehl H, Maurer K, Schubart C, Krumm B, Jung E. Prediction of outcome and utilization of medical services in a prospective study of first onset schizophrenics. *Eur Arch Psychiatry Neurol Sci*. déc 1986;236(3):139-47.
186. Mccreadie RG, Wiles DM, Livingston MG, Watt J a. G, Greene JG, Kershaw PW, et al. The Scottish first episode schizophrenia study. VIII : Five-year follow-up : clinical and psychosocial findings. *Br J Psychiatry*. 1992;161(OCT):496-500.
187. Leff J, Sartorius N, Jablensky A, Korten A, Ernberg G. The International Pilot Study of Schizophrenia: five-year follow-up findings. *Psychol Med*. févr 1992;22(01):131-45.
188. an der Heiden W, Krumm B, Müller S, Weber I, Biehl H, Schäfer M. Eine prospektive Studie zum Langzeitverlauf schizophrener Psychosen: Ergebnisse der 14-Jahres-Katamnese. *ZMP*. 1996;5:66-75.
189. Gasquet I, Haro JM, Tcherny-Lessenot S, Chartier F, Lépine J-P. Remission in the outpatient care of schizophrenia: 3-year results from the Schizophrenia Outpatients Health Outcomes (SOHO) study in France. *Eur Psychiatry J Assoc Eur Psychiatr*. oct 2008;23(7):491-6.
190. Bressan RA, Chaves AC, Pilowsky LS, Shirakawa I, Mari JJ. Depressive episodes in stable schizophrenia: critical evaluation of the DSM-IV and ICD-10 diagnostic criteria. *Psychiatry Res*. 25 janv 2003;117(1):47-56.
191. Ritsner MS, éditeur. *Handbook of Schizophrenia Spectrum Disorders, Volume I* [Internet]. Dordrecht: Springer Netherlands; 2011 [cité 21 mars 2016]. Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/978-94-007-0837-2>
192. Abdel-Baki A, Lesage A. Schizophrenia, An Illness With Bad Outcome: Myth or Reality? *Can J Psychiatry*. 2011;56(2):92-101.
193. Almeida OP, Howard RJ, Levy R, David AS. Psychotic states arising in late life (late paraphrenia). The role of risk factors. *Br J Psychiatry*. 1 févr 1995;166(2):215-28.

194. De Vanna M, Peresutti P, Aguglia E. La stabilità diagnostica in psichiatria. Riv Psichiatr [Internet]. 2001 [cité 24 févr 2016];36(5). Disponible sur: http://www.rivistadipsichiatria.it/allegati/00184_2001_05/fulltext/276-285.pdf
195. Marneros A, Deister A, Rohde A. Affektive, schizoaffektive und schizophrene Psychosen: Eine vergleichende Langzeitstudie [Internet]. Vol. 65. Springer-Verlag; 1991 [cité 22 mars 2016]. Disponible sur: [https://books.google.com/books?hl=fr&lr=&id=sefPBgAAQBAJ&oi=fnd&pg=PA1&dq=%E2%80%A2%09Marneros,+A.,+Deister,+A.,+%26+Rohde,+A.+\(1991\)+Affektive,+schizoaf-fektive+und+schizophrene+Psychosen.+Eine+vergleichende+Langzeitstudie.+Berlin:+Springer.+&ots=4OZ7c6hj3q&sig=trzd_iLz4AOK3c3MsZ6OjVEC7jM](https://books.google.com/books?hl=fr&lr=&id=sefPBgAAQBAJ&oi=fnd&pg=PA1&dq=%E2%80%A2%09Marneros,+A.,+Deister,+A.,+%26+Rohde,+A.+(1991)+Affektive,+schizoaf-fektive+und+schizophrene+Psychosen.+Eine+vergleichende+Langzeitstudie.+Berlin:+Springer.+&ots=4OZ7c6hj3q&sig=trzd_iLz4AOK3c3MsZ6OjVEC7jM)
196. Marneros A, Deister A, Rohde A. Comparison of long-term outcome of schizophrenic, affective and schizoaffective disorders. Br J Psychiatry. 1992;161(Suppl 18):44-51.
197. Harrison G, Mason P, Glazebrook C, Medley I, Croudace T, Docherty S. Residence of incident cohort of psychotic patients after 13 years of follow up. BMJ. 26 mars 1994;308(6932):813-6.
198. Mason P, Harrison G, Glazebrook C, Medley I, Dalkin T, Croudace T. Characteristics of outcome in schizophrenia at 13 years. Br J Psychiatry. 1 nov 1995;167(5):596-603.
199. Loranger AW. The impact of dsm-iii on diagnostic practice in a university hospital: A comparison of dsm-ii and dsm-iii in 10 914 patients. Arch Gen Psychiatry. 1 juill 1990;47(7):672-5.
200. Stoll AL, Tohen M, Baldessarini RJ. Shifts in Diagnostic Frequencies of Schizophrenia and Major Affective Disorders at Six North American Psychiatric Hospitals, 1972-1988. Am J Psychiatry. nov 1993;150(11):1668-73.
201. Pichot P. Un siècle de psychiatrie, 1re éd. Paris Dacosta R. 1983;
202. Watt DC, Katz K, Shepherd M. The natural history of schizophrenia: a 5-year prospective follow-up of a representative sample of schizophrenics by means of a standardized clinical and social assessment. Psychol Med. août 1983;13(03):663-70.
203. Thara R, Henrietta M, Joseph A, Rajkumar S, Eaton WW. Ten-year course of schizophrenia—the Madras longitudinal study. Acta Psychiatr Scand. 1 nov 1994;90(5):329-36.
204. León, Carlos A. Clinical Course and Outcome of Schizophrenia in Cali, Colombia. J Nerv Ment Dis [Internet]. oct 1989 [cité 21 mars 2016]; Disponible sur: http://journals.lww.com/jonmd/Fulltext/1989/10000/Clinical_Course_and_Outcome_of_Schizophrenia_in.2.aspx
205. Harrison G, Hopper K, Craig T, Laska E, Siegel C, Wanderling J, et al. Recovery from psychotic illness: a 15- and 25-year international follow-up study. Br J Psychiatry. 1 juin 2001;178(6):506-17.
206. Bleuler M, Ciompi L. European versus U.S. data on the course of schizophrenia. Am J Psychiatry. 1 mai 1991;148(5):606-11.
207. WHO | International Classification of Diseases (ICD) [Internet]. WHO. [cité 21 mars 2016]. Disponible sur: <http://www.who.int/classifications/icd/en/>
208. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4e éd, textual rev. Washington, D.C.: American Psychiatric Association; 2000.
209. Deister A, Marneros A. Long-term stability of subtypes in schizophrenic disorders: a comparison of four diagnostic systems. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 1993;242(4):184-90.
210. Fenton WS, McGlashan TH. Natural history of schizophrenia subtypes. I. Longitudinal study of paranoid, hebephrenic, and undifferentiated schizophrenia. Arch Gen Psychiatry. nov 1991;48(11):969-77.

211. Jablensky A. Symptômes schizophréniques. In: Helmchen P, Helmchen DH, Lauter P, Henn P, Sartorius P, DDD h c mult N, éditeurs. *Psychiatrie der Gegenwart* 5 [Internet]. Springer Berlin Heidelberg; 2000. p. 3-51. Disponible sur: http://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-642-59626-1_1
212. Blanchard JJ, Horan WP, Collins LM. Examining the latent structure of negative symptoms: Is there a distinct subtype of negative symptom schizophrenia? *Schizophr Res*. 15 sept 2005;77(2-3):151-65.
213. Carpenter Jr. WT, Kirkpatrick B. The Heterogeneity of the Long-Term Course of Schizophrenia. *Schizophr Bull*. 1988;14(4):645-52.
214. Dollfus S, Everitt B, Ribeyre JM, Assouly-Besse F, Sharp C, Petit M. Identifying Subtypes of Schizophrenia by Cluster Analyses. *Schizophr Bull*. 1 janv 1996;22(3):545-55.
215. Hwu H-G, Chen C-H, Hwang T-J, Liu C-M, Cheng JJ, Lin S-K, et al. Symptom patterns and subgrouping of schizophrenic patients: significance of negative symptoms assessed on admission. *Schizophr Res*. 1 juill 2002;56(1-2):105-19.
216. Roy M-A, Mérette C, Maziade M. Subtyping schizophrenia according to outcome or severity: A search for homogeneous subgroups. *Schizophr Bull*. 2001;27(1):115-38.
217. Stahl SM, Buckley PF. Negative symptoms of schizophrenia: a problem that will not go away. *Acta Psychiatr Scand*. 1 janv 2007;115(1):4-11.
218. Schürhoff F, Golmard J-L, Szöke A, Bellivier F, Berthier A, Méary A, et al. Admixture analysis of age at onset in schizophrenia. *Schizophr Res*. 1 nov 2004;71(1):35-41.
219. Palmer BW, McClure FS, Jeste DV. Schizophrenia in Late Life: Findings Challenge Traditional Concepts. *Harv Rev Psychiatry*. 1 janv 2001;9(2):51-8.
220. Sato T, Bottlender R, Schröter A, Möller H-J. Psychopathology of early-onset versus late-onset schizophrenia revisited: an observation of 473 neuroleptic-naïve patients before and after first-admission treatments. *Schizophr Res*. 1 avr 2004;67(2-3):175-83.
221. Welham J, Mclachlan G, Davies G, McGrath J. Heterogeneity in schizophrenia; mixture modelling of age-at-first-admission, gender and diagnosis. *Acta Psychiatr Scand*. 1 avr 2000;101(4):312-7.
222. Sponheim SR, Iacono WG, Thuras PD, Beiser M. Using biological indices to classify schizophrenia and other psychotic patients. *Schizophr Res*. 1 juill 2001;50(3):139-50.
223. Heinrichs RW, Ruttan L, Zakzanis KK, Case D. Parsing Schizophrenia with Neurocognitive Tests: Evidence of Stability and Validity. *Brain Cogn*. nov 1997;35(2):207-24.
224. MacCABE JH, Aldouri E, Fahy TA, Sham PC, Murray RM. Do schizophrenic patients who managed to get to university have a non-developmental form of illness? *Psychol Med*. avr 2002;32(03):535-44.
225. Seaton BE, Goldstein G, Allen DN. Sources of Heterogeneity in Schizophrenia: The Role of Neuropsychological Functioning. *Neuropsychol Rev*. mars 2001;11(1):45-67.
226. Crow TJ. The Two-Syndrome Concept: Origins and Current Status. *Schizophr Bull*. 1985;11(3):471-86.
227. Liddle PF. The symptoms of chronic schizophrenia. A re-examination of the positive-negative dichotomy. *Br J Psychiatry*. 1 août 1987;151(2):145-51.
228. Peralta V, de Leon J, Cuesta MJ. Are there more than two syndromes in schizophrenia? A critique of the positive-negative dichotomy. *Br J Psychiatry*. 1992;161(3):335-43.
229. Keefe R. Clinical characteristics of Kraepelinian schizophrenia: replication and extension of previous findings. *Am J Psychiatry*. 1 juin 1996;153(6):806-11.
230. Addington J, Addington D. Positive and negative symptoms of schizophrenia: Their course and relationship over time. *Schizophr Res*. juill 1991;5(1):51-9.

231. Marneros A, Rohde A, Deister A. Psychotic Continuum Under Longitudinal Considerations. In: Marneros PD med A, MD PNCA, D.Sc PMTTM, éditeurs. Psychotic Continuum [Internet]. Springer Berlin Heidelberg; 1995 [cité 21 mars 2016]. p. 17-30. Disponible sur: http://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-642-79485-8_3
232. Maurer K, Häfner H. Dependence, Independence or Interdependence of Positive and Negative Symptoms. In: Marneros PD med A, D NCAM Ph, Sc MTTM Ph D,D, éditeurs. Negative Versus Positive Schizophrenia [Internet]. Springer Berlin Heidelberg; 1991 [cité 21 mars 2016]. p. 160-82. Disponible sur: http://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-642-76841-5_11
233. Andreasen NC. Negative symptoms in schizophrenia: Definition and reliability. Arch Gen Psychiatry. 1 juill 1982;39(7):784-8.
234. Andreasen NC. Positive and Negative Symptoms: Historical and Conceptual Aspects1. In: Andreasen NC, éditeur. Modern Trends in Pharmacopsychiatry [Internet]. S. Karger AG; 1990 [cité 21 mars 2016]. p. 1-42. Disponible sur: <http://www.karger.com/?doi=10.1159/000418010>
235. Kirkpatrick B, Galderisi S. Deficit schizophrenia: an update. World Psychiatry. 1 oct 2008;7(3):143-7.
236. Kirkpatrick B, Buchanan RW, McKenny PD, Alphs LD, Carpenter Jr. WT. The schedule for the deficit syndrome: An instrument for research in schizophrenia. Psychiatry Res. nov 1989;30(2):119-23.
237. Whiteford HA, Peabody CA. The Differential Diagnosis of Negative Symptoms in Chronic Schizophrenia. Aust N Z J Psychiatry. 1 janv 1989;23(4):491-6.
238. Bilder RM, Mukherjee S, Rieder RO, Pandurangi AK. Symptomatic and Neuropsychological Components of Defect States. Schizophr Bull. 1985;11(3):409-19.
239. Lorr M, James C, McNair DM. Syndromes of psychosis. Vol. x. Oxford, England: Macmillan Co.; 1963. 286 p.
240. Liddle PF. Schizophrenic syndromes, cognitive performance and neurological dysfunction. Psychol Med. févr 1987;17(01):49-57.
241. Liddle PF, Barnes TR. Syndromes of chronic schizophrenia. Br J Psychiatry. 1990;157:558-61.
242. Liddle PF. Volition and schizophrenia. In: David AS, Cutting JC, éditeurs. The neuropsychology of schizophrenia. Hillsdale, NJ, England: Lawrence Erlbaum Associates, Inc; 1994. p. 39-49. (Brain damage, behaviour and cognition series.).
243. Arndt S, Andreasen NC, Flaum M, Miller D, Nopoulos P. A longitudinal study of symptom dimensions in schizophrenia: Prediction and patterns of change. Arch Gen Psychiatry. 1 mai 1995;52(5):352-60.
244. Salokangas RKR. Structure of schizophrenic symptomatology and its changes over time: prospective factor-analytical study. Acta Psychiatr Scand. 1 janv 1997;95(1):32-9.
245. Löffler W, Häfner H. Dimensionen der schizophrenen Symptomatik Vergleichende Modellprüfung an einem Erstepisodensample. Nervenarzt. mai 1999;70(5):416-29.
246. Löffler W, Häfner H. Ecological pattern of first admitted schizophrenics in two German cities over 25 years. Soc Sci Med. juill 1999;49(1):93-108.
247. Häfner H, Riecher-Rössler A, Hambrecht M, Maurer K, Meissner S, Schmidtke A, et al. IRAOS: an instrument for the assessment of onset and early course of schizophrenia. Schizophr Res. mars 1992;6(3):209-23.
248. Van Os J, Fahy TA, Jones P, Harvey I, Sham P, Lewis S, et al. Psychopathological syndromes in the functional psychoses: associations with course and outcome. Psychol Med. janv 1996;26(01):161-76.

249. Van Os J, Gilvarry C, Bale R, Van Horn E, Tattan T, White I, et al. A comparison of the utility of dimensional and categorical representations of psychosis. *Psychol Med.* mai 1999;29(03):595-606.
250. Ratakonda S, Gorman JM, Yale SA, Amador XF. Characterization of psychotic conditions: Use of the domains of psychopathology model. *Arch Gen Psychiatry.* 1 janv 1998;55(1):75-81.
251. Peralta V, Cuesta MJ, Giraldo C, Cardenas A, Gonzalez F. Classifying psychotic disorders: issues regarding categorical vs. dimensional approaches and time frame to assess symptoms. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 3 mars 2014;252(1):12-8.
252. Rosenman S, Korten A, Medway J, Evans M. Dimensional vs. categorical diagnosis in psychosis. *Acta Psychiatr Scand.* 1 mai 2003;107(5):378-84.
253. Murray V, McKEE I, Miller PM, Young D, Muir WJ, Pelosi AJ, et al. Dimensions and classes of psychosis in a population cohort: a four-class, four-dimension model of schizophrenia and affective psychoses. *Psychol Med.* avr 2005;null(04):499-510.
254. Dikeos DG, Wickham H, McDONALD C, Walshe M, Sigmundsson T, Bramon E, et al. Distribution of symptom dimensions across Kraepelinian divisions. *Br J Psychiatry.* 1 oct 2006;189(4):346-53.
255. Allardyce J, McCreadie RG, Morrison G, Os J van. Do symptom dimensions or categorical diagnoses best discriminate between known risk factors for psychosis? *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 14 mai 2007;42(6):429-37.
256. Dager SR, Corrigan NM, Richards TL, Posse S. Research applications of magnetic resonance spectroscopy to investigate psychiatric disorders. *Top Magn Reson Imaging TMRI.* avr 2008;19(2):81-96.
257. Goldberg TE, Hyde TM, Kleinman JE, Weinberger DR. Course of Schizophrenia: Neuropsychological Evidence for a Static Encephalopathy. *Schizophr Bull.* 1993;19(4):797-804.
258. Hoff AL, Sakuma M, Wieneke M, Horon R, Kushner M, DeLisi LE. Longitudinal Neuropsychological Follow-Up Study of Patients With First-Episode Schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 1 sept 1999;156(9):1336-41.
259. Weickert TW, Goldberg TE, Gold JM, Bigelow LB, Egan MF, Weinberger DR. COgnitive impairments in patients with schizophrenia displaying preserved and compromised intellect. *Arch Gen Psychiatry.* 1 sept 2000;57(9):907-13.
260. Addington J, Addington D. Neurocognitive and social functioning in schizophrenia: a 2.5 year follow-up study. *Schizophr Res.* 7 juill 2000;44(1):47-56.
261. Carlsson R, Nyman H, Ganse G, Cullberg J. Neuropsychological functions predict 1- and 3-year outcome in first-episode psychosis. *Acta Psychiatr Scand.* 1 févr 2006;113(2):102-11.
262. McGurk, Mueser. Cognitive Functioning and Employment in Severe Mental Illness. *J Nerv Ment Dis.* déc 2003;191(12):789-98.
263. Milev P, Ho B-C, 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 [Internet].* 2005 [cité 21 mars 2016]; Disponible sur: <http://ajp.psychiatryonline.org/doi/pdf/10.1176/appi.ajp.162.3.495>
264. Putnam KM, Harvey PD. Cognitive impairment and enduring negative symptoms: A comparative study of geriatric and nongeriatric schizophrenia patients. *Schizophr Bull.* 2000;26(4):867-78.
265. McGorry PD, McFarlane C, Patton GC, Bell R, Hibbert ME, Jackson HJ, et al. The prevalence of prodromal features of schizophrenia in adolescence: a preliminary survey. *Acta*

Psychiatr Scand. 1 oct 1995;92(4):241-9.

266. Yung AR, Phillips LJ, McGorry PD, McFarlane CA, Francey S, Harrigan S, et al. Prediction of psychosis: A step towards indicated prevention of schizophrenia. *Br J Psychiatry*. 1998;172(Suppl 33):14-20.

267. Addington J, Penn D, Woods SW, Addington D, Perkins DO. Social functioning in individuals at clinical high risk for psychosis. *Schizophr Res*. févr 2008;99(1-3):119-24.

268. Ballon JS, Kaur T, Marks II, Cadenhead KS. Social functioning in young people at risk for schizophrenia. *Psychiatry Res*. 30 mai 2007;151(1-2):29-35.

269. Gourzis P, Katrivanou A, Beratis S. Symptomatology of the Initial Prodromal Phase in Schizophrenia. *Schizophr Bull*. 1 janv 2002;28(3):415-29.

270. Häfner H, Nowotny B. Epidemiology of early-onset schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. avr 1995;245(2):80-92.

271. McGorry PD, Edwards J, Mihalopoulos C, Harrigan SM, Jackson HJ. EPPIC: An evolving system of early detection and optimal management. *Schizophr Bull*. 1996;22(2):305-26.

272. Bilder RM, Fleischhacker WW, Hinterhuber H, Meise U. The neuropsychology of schizophrenia: What when, where, how. *Schizophr Storungen State Art II Innsbr Austria Verl Integr Psychiatr*. 1998;155-71.

273. Jablensky A, Sartorius N, Ernberg G, Anker M, Korten A, Cooper JE, et al. Schizophrenia: manifestations, incidence and course in different cultures A World Health Organization Ten-Country Study. *Psychol Med Monogr Suppl*. janv 1992;Supplement:1-97.

274. an der Heiden W, Krumm B, Mueller S, Weber I. Mannheimer langzeitstudie der schizophrenie. Erste ergebnisse zum verlauf der erkrankung ueber 14 jahre nach stationaerer erstbehandlung. [The Mannheim longitudinal study of schizophrenia: First results 14 years after first admission.]. *Nervenarzt*. 1995;66(11):820-7.

275. Vázquez-Barquero JL, Nuñez MJC, de la Varga M, Castanedo SH, Gaité L, Arenal A. The Cantabria first episode schizophrenia study: a summary of general findings. *Acta Psychiatr Scand*. 1 mars 1995;91(3):156-62.

276. Häfner H, Heiden W an der, Behrens S, Gattaz WF, Hambrecht M, Löffler W, et al. Causes and Consequences of the Gender Difference in Age at Onset of Schizophrenia. *Schizophr Bull*. 1 janv 1998;24(1):99-113.

277. Simonsen E, Friis S, Haahr U, Johannessen JO, Larsen TK, Melle I, et al. Clinical epidemiologic first-episode psychosis: 1-year outcome and predictors. *Acta Psychiatr Scand*. 1 juill 2007;116(1):54-61.

278. Usall J, Haro JM, Ochoa S, Márquez M, Araya S, the NEDES group. Influence of gender on social outcome in schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand*. 1 nov 2002;106(5):337-42.

279. Addington J, Young J, Addington D. Social outcome in early psychosis. *Psychol Med*. sept 2003;null(06):1119-24.

280. Haas GL, Sweeney JA. Premorbid and Onset Features of First-Episode Schizophrenia. *Schizophr Bull*. 1992;18(3):373-86.

281. Maziade M, Gingras N, Rodrigue C, Bouchard S, Cardinal A, Gauthier B, et al. Long-term stability of diagnosis and symptom dimensions in a systematic sample of patients with onset of schizophrenia in childhood and early adolescence. I: nosology, sex and age of onset. *Br J Psychiatry*. 1 sept 1996;169(3):361-70.

282. Rakfeldt J, McGlashan TH. Onset, course, and outcome of schizophrenia. *Curr Opin Psychiatry*. 1996;9:73-6.

283. Choquet M, Ledoux S. Epidémiologie et adolescence. *Confront Psychiatr*.

1994;(35):287-309.

284. Döpfner M, Plück J, Berner, Huss, Lenz K. Mental disturbances in children and adolescents in Germany. Results of a representative study: age, gender and rater effects. *Z Kinder Jugendpsychiatr Psychother.* déc 1997;25(4):218-33.

285. Maccoby EE, Jacklin CN. Sex Differences in Aggression: A Rejoinder and Reprise. *Child Dev.* 1980;51(4):964-80.

286. Häfner H, Maurer K, Löffler W, an der Heiden W, Könnecke R, Hambrecht M. Onset and early course of schizophrenia—a challenge for early intervention. *Psychiatr Fenn.* 2001;32(s2).

287. Opjordsmoen S. Delusional disorders. I. Comparative long-term outcome. *Acta Psychiatr Scand.* 1998;80:603-12.

288. Gupta S, Andreasen NC, Arndt S, Flaum M, Hubbard WC, Ziebell S. The Iowa Longitudinal Study of Recent Onset Psychosis: One-year follow-up of first episode patients. *Schizophr Res.* 17 janv 1997;23(1):1-13.

289. Loebel AD, Lieberman JA, Alvir JMJ. Duration of psychosis and outcome in first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 1992;149:1183-8.

290. Tohen M, Stoll AL, Strakowski SM, Faedda GL, Mayer PV, Goodwin DC, et al. The McLean First-Episode Psychosis Project: Six-Month Recovery and Recurrence Outcome. *Schizophr Bull.* 1992;18(2):273-82.

291. Murphy HBM, Raman AC. The Chronicity of Schizophrenia in Indigenous Tropical Peoples. *Br J Psychiatry.* 1 mai 1971;118(546):489-97.

292. Wig NN, Parhee R. Acute and transient psychoses: view from developing countries. *Int Classif Psychiatry* DUnity Divers Eds JE Mezzich M Von Cranach. 1988;115-21.

293. Craig TJ, Siegel C, Hopper K, Lin S, Sartorius N. Outcome in schizophrenia and related disorders compared between developing and developed countries. A recursive partitioning re-analysis of the WHO DOSMD data. *Br J Psychiatry.* 1 mars 1997;170(3):229-33.

294. Varma DVK, Malhotra S, Yoo ES, Jiloha RC, Finnerty MT, Susser E. Course and outcome of acute non-organic psychotic states in India. *Psychiatr Q.* sept 1996;67(3):195-207.

295. Takei N, Persaud R, Woodruff P, Brockington I, Murray RM. First episodes of psychosis in Afro-Caribbean and White people. An 18-year follow-up population-based study. *Br J Psychiatry.* 1 févr 1998;172(2):147-53.

296. McKenzie K, Van J, Fahy T, Jones P, Harvey I, Toone B, et al. Psychosis with good prognosis in Afro-Caribbean people now living in the United Kingdom. *BMJ.* 18 nov 1995;311(7016):1325-7.

297. Ohta Y, Nagata K, Yoshitake K, Kawaguchi S, Tsukasaki M, Yamada Y, et al. Changes in Negative Symptoms of Schizophrenic Patients Two Years Later†. *Psychiatry Clin Neurosci.* 1 sept 1990;44(3):521-9.

298. Gattaz WF, Brunner J, Schmitt A, Maras A. Increased Breakdown of Membrane Phospholipids in Schizophrenia: Implications for the Hypofrontality Hypothesis. In: Häfner PDDD h c H, Gattaz PDWF, éditeurs. *Search for the Causes of Schizophrenia* [Internet]. Springer Berlin Heidelberg; 1995 [cité 22 mars 2016]. p. 215-26. Disponible sur: http://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-642-79429-2_13

299. Vita M, Dieci M, Giobbio G. CT scan abnormalities and outcome of chronic schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 1 nov 1991;148(11):1577-9.

300. Weinberger DR. Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry.* 1 juill 1987;44(7):660-9.

301. Guex P, Conus P, Pomini V, Kramer U, Bonsack C, Eap C. Le staging clinique: un outil pour la compréhension des troubles psychiatriques et le développement de traitements mieux adaptés. *Rev Med Suisse*. 2011;7:150-3.
302. Crow TJ. The continuum of psychosis and its genetic origins. The sixty-fifth Maudsley lecture. *Br J Psychiatry*. 1 juin 1990;156(6):788-97.
303. Angst J. The bipolar spectrum. *Br J Psychiatry*. 1 mars 2007;190(3):189-91.
304. Marneros A. The schizoaffective phenomenon: the state of the art. *Acta Psychiatr Scand*. 1 oct 2003;108:29-33.
305. Marneros A, Akiskal HS. *The Overlap of Affective and Schizophrenic Spectra*. Cambridge University Press; 2006. 301 p.
306. Marneros A. Beyond the Kraepelinian dichotomy: acute and transient psychotic disorders and the necessity for clinical differentiation. *Br J Psychiatry*. 1 juill 2006;189(1):1-2.
307. Leonhard K. *The Classification of Endogenous Psychoses* (5th edn). Transl. R. Berman Irvington. 1979;
308. Weiser M, Os J van, Davidson M. Time for a shift in focus in schizophrenia: from narrow phenotypes to broad endophenotypes. *Br J Psychiatry*. 1 sept 2005;187(3):203-5.
309. Bourgeois ML. Qu'est-ce qu'il y a de psychotique dans la (les) psychose(s) ? *Ann Méd-Psychol Rev Psychiatr*. mai 2001;159(4):315-23.
310. Falret J. *Études cliniques sur les maladies mentales et nerveuses* [Internet]. JB. Baillière. Paris; 1890. Disponible sur: [gallica.bnf.fr / Bibliothèque H. Ey. C.H. de Sainte-Anne](http://gallica.bnf.fr/Bibliothèque_H._Ey._C.H._de_Sainte-Anne)
311. Masson M. *24 textes fondateurs de la psychiatrie, introduits et commentés par la Société Médico-Psychologique*. Armand Colin. Paris; 2013.

AUTEUR : Nom : Vaglio

Prénom : Anaïs

Date de Soutenance : Vendredi 27 mai 2016

Titre de la Thèse : Sémiologie et classifications statistiques internationales : l'exemple de l'évolution de la schizophrénie.

Thèse - Médecine - Lille 2016

Cadre de classement : Psychiatrie

DES + spécialité : Psychiatrie

Mots-clés : Schizophrénie, Classification, Sémiologie, Évolution

Résumé :

Contexte : *La schizophrénie a été décrite pour la première fois en 1898. Sa description s'est enrichie d'un savoir qui nous est transmis aujourd'hui à travers une sémiologie précise et très détaillée. L'évolution temporelle des troubles était un des principes classificateurs. L'avènement et l'imposition du modèle des classifications statistiques internationales n'a pas repris cette richesse sémiologique, ni la dimension évolutive dans ses catégories diagnostiques, les jugeant sources de biais. Pour autant, aujourd'hui ces classifications souffrent d'un manque de validité qui nuit à la progression de la recherche sur la schizophrénie. Les connaissances sur l'évolution des troubles sont relativement pauvres. Quelles sont les raisons historiques de cet antagonisme entre sémiologie détaillée et classifications internationales ? Peut-on améliorer les classifications statistiques ?*

Résultats : *Par l'illustration de l'hétérogénéité évolutive de la schizophrénie au travers de 8 cas cliniques, nous constatons que s'il est impossible de rendre les classifications statistiques plus valides pour des raisons épistémologiques, des solutions existent pour palier à ce problème. En s'affranchissant un temps des catégories diagnostiques, et en abandonnant l'approche transversale des classifications statistiques, l'abord de la schizophrénie pourrait être longitudinal comme le faisaient les auteurs historiques, par la précision sémiologique et l'étude systématique de l'évolution. Cette angle de vue différent pourrait permettre de dessiner une nouvelle architecture des troubles schizophréniques.*

Composition du Jury :

Président : Professeur Pierre Thomas

Assesseurs : Professeur Guillaume Vaiva, Professeur Renaud Jardri, Docteur Ali Amad